

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29.10.03

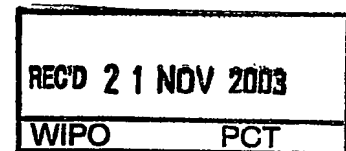
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 0 月 3 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 1 6 8 7 2  
[ST, 10/C]: [ J P 2 0 0 2 - 3 1 6 8 7 2 ]

出 願 人  
Applicant(s): 日 本 電 気 株 式 会 社

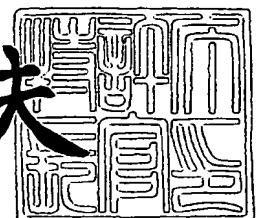


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 2 8 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 34103721

【提出日】 平成14年10月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 B01D 57/02

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 佐野 亨

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 馬場 雅和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 飯田 一浩

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 川浦 久雄

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 井口 憲幸

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 阪本 利司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 服部 渉

【発明者】

【住所又は居所】 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

【氏名】 染谷 浩子

## 【特許出願人】

【識別番号】 000004237

【氏名又は名称】 日本電気株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100110928

【弁理士】

【氏名又は名称】 速水 進治

【電話番号】 03-3461-3687

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 138392

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0110433

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分離装置およびその製造方法、ならびに分析システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 試料の通る流路と、  
前記流路を区画する壁部と、  
該流路中に設けられた試料分離領域と、  
を備え、  
前記試料分離領域において、前記流路は、主流路と、前記壁部に形成された複数の捕捉部とを含むことを特徴とする分離装置。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の分離装置において、  
前記捕捉部は、前記主流路から遠ざかるにつれて幅が狭くなるように形成されたことを特徴とする分離装置。

【請求項 3】 請求項 1 または 2 に記載の分離装置において、  
前記壁部に、前記主流路の方向に突出する複数の凸部が形成され、  
前記捕捉部は、隣り合う前記凸部の間に形成されていることを特徴とする分離装置。

【請求項 4】 請求項 3 に記載の分離装置において、  
前記凸部の壁面が、前記捕捉部に対して凸曲面を有することを特徴とする分離装置。

【請求項 5】 請求項 3 に記載の分離装置において、  
前記凸部の壁面が、前記捕捉部に対して凹曲面を有することを特徴とする分離装置。

【請求項 6】 請求項 1 乃至 5 いずれかに記載の分離装置において、  
前記流路の下流側において、上流側よりも大きい前記捕捉部が形成されたことを特徴とする分離装置。

【請求項 7】 請求項 1 乃至 6 いずれかに記載の分離装置において、  
前記流路の下流側において、上流側に形成された前記捕捉部の開口幅よりも広い開口幅を有する前記捕捉部が形成されたことを特徴とする分離装置。

【請求項 8】 請求項 1 乃至 7 いずれかに記載の分離装置において、

前記流路の下流側において、上流側に形成された前記捕捉部の奥行きよりも小さい奥行きを有する前記捕捉部が形成されたことを特徴とする分離装置。

【請求項 9】 試料の通る流路と、  
前記流路を区画する壁部と、  
該流路中に設けられた試料分離領域と、  
を備え、

前記試料分離領域において、前記流路は、複数の幅広部を有し、前記幅広部は前記試料分離領域の他の領域よりも幅が広く形成されたことを特徴とする分離装置。

【請求項 10】 請求項 1 乃至 9 いずれかに記載の分離装置において、  
前記流路は、試料の流れる方向に沿って広幅部および狭幅部を交互に有することを特徴とする分離装置。

【請求項 11】 試料の通る流路と、  
該流路中に設けられた試料分離領域と、  
を備え、

前記試料分離領域において、前記流路は、隔壁と、前記隔壁により分断された複数の主流路と、各前記複数の主流路の側方に形成された複数の捕捉部と、を含むことを特徴とする分離装置。

【請求項 12】 請求項 11 に記載の分離装置において、  
前記複数の主流路間を連通する複数の連通部が前記隔壁に形成されたことを特徴とする分離装置。

【請求項 13】 請求項 1 乃至 12 いずれかに記載の分離装置において、  
前記試料分離領域において、前記試料に対して前記流路の幅方向に外力を付与する幅方向外力付与手段をさらに備えたことを特徴とする分離装置。

【請求項 14】 試料の通る流路と、該流路中に設けられた試料分離領域とをそれぞれ複数と、

前記試料に対して前記流路の長さ方向に外力を付与して前記試料を前記複数の流路において異なる速度で移動せしめる外力付与手段と、  
を備えたことを特徴とする分離装置。

【請求項 15】 請求項 1 乃至 14 いずれかに記載の分離装置において、  
前記流路は、基板上に形成された溝部であって、

当該分離装置は、前記流路に試料を導く試料導入部と、前記流路中に設けられた、試料を複数の成分に分離する試料分離領域と、前記試料分離領域で分離された試料を分析または分取する試料回収部と、をさらに備えたことを特徴とする分離装置。

【請求項 16】 特定成分を検出するための分析システムであって、請求項 1 乃至 15 いずれかに記載の分離装置と、当該分離装置により分離された前記特定成分を検出するための検出部と、を含むことを特徴とする分析システム。

【請求項 17】 試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、

基板上に前記流路となる溝部を形成し、前記溝部の側面に、前記流路から遠ざかる方向にくぼんだくぼみ部を形成する工程と、

前記複数のくぼみ部の内面を酸化して各前記くぼみ部内面に酸化膜を成長させて前記捕捉部を形成する工程と、  
を含むことを特徴とする分離装置の製造方法。

【請求項 18】 試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、

基板上に複数の柱状体が互いに間隔を隔てるように形成する工程と、

前記柱状体の側面を酸化して柱状体の側面に酸化膜を成長させ、前記柱状体間の間隔を狭くして隣り合う柱状体間に前記捕捉部を形成する工程と、  
を含むことを特徴とする分離装置の製造方法。

【請求項 19】 試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、

基板表面にレジスト膜を形成する工程と、凹凸の設けられた成型面をレジスト膜に当接させた状態で加圧し、レジスト膜に凹凸形状を付与する工程と、

前記凹凸形状の凹部に形成されたレジスト膜を除去し、レジスト開口部を設ける工程と、

開口部の設けられたレジスト膜をマスクとして基板をエッチングし、捕捉部を

形成する工程と、

を含むことを特徴とする分離装置の製造方法。

【請求項 20】 試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、少なくとも表面部分が樹脂材料により構成された基板に対し、凹凸の設けられた成型面を当接させた状態で加圧することにより、表面部分に複数の捕捉部を形成することを特徴とする分離装置の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、試料を分離する装置および方法に関し、さらに詳細には、微小スケールで様々なサイズの核酸断片をはじめとする物質、例えば細胞、核酸断片、あるいは、アミノ酸・ペプチド・タンパク質などの有機分子、金属イオン、コロイド、ラテックスビーズなどを分離する際などに用いて好適な分離装置および分離方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

細胞や核酸・タンパク質など生体物質の分析では、試料をあらかじめ分離精製したり、試料をサイズや電荷に応じて分離する操作が行われる。たとえば、DNAの塩基配列を決定する方法として、ジデオキシ法（サンガー法）が広く利用されている。サンガー法では、目的の1本鎖DNAを鋳型としてTaqポリメラーゼと4種のデオキシリボヌクレオチドを用いて相補DNAを合成する際、4種のうち1種のジデオキシリボヌクレオチドを加えてDNA合成を阻害させ、様々な長さのフラグメントを合成する。この反応をそれぞれ上記の4種類について行い、1塩基の差で分けられる分解能をもったポリアクリルアミド電気泳動装置にかけて分離してDNA配列を明らかにする。こうした分離操作は、分析時間の長短を決定する重要な因子となっており、分離に要する時間を短縮することは、この分野における重要な技術的課題となっている。この目的のため、十分に高い分離能を有し、この結果、短時間でも所望の物質を正確に分離できる分離装置の開発が

望まれている。

### 【0003】

従来、分離装置として、超遠心分離装置やキャピラリー電気泳動装置が広く用いられてきた。しかしながら、超遠心分離装置やキャピラリー電気泳動は、分離に長時間を要する上、試料が大量に必要となる。また、分解能についても、必ずしも満足できる水準にはない。

### 【0004】

一方、目的物質を分離する装置として、米国特許第6,027,623号には、多数の障害物 (obstacle) をマトリクス状に配置し、DNA分子の長さの違いによってDNA分子を分離する分離装置が開示されている。ここでは、複数の障害物のコラム (columns) により境界付けられた複数の流体チャネル (fluid channel) と複数の障害物の列 (rows) により境界付けられた複数の流体通路 (fluid passageway) が形成されている。電界がかけられると、障害物の行間の流体チャネルを分子が通過するが、分子は障害物の後壁部分に押し返されて複数の液体チャネル間に拡散される。分子の拡散速度は分子のサイズやその他の物理特性に依存するため、異なる分子を分離することができる。このとき、小さい分子はより速く拡散するため、流体チャネル中で拡散される時間が長くなる。

### 【0005】

#### 【特許文献1】

米国特許第6,027,623号明細書

### 【0006】

#### 【発明が解決しようとする課題】

しかしながらこの技術においては、多数の障害物を狭い間隔で精密に作製することが困難なため、障害物の間隔を十分に小さくすることは困難であった。また、多数の微細な障害物がマトリクス状に形成された構成となっているため、分離装置の形成過程や使用段階において、障害物の損傷が生じやすいという問題もあった。また、ここでは、拡散速度の違いを利用して分子の分離が行われているが、分子の拡散速度は分子のサイズだけでなく、種々の物理特性にも依存するため、様々なサイズの分子を含む試料をより精度よく分離するためにはさらに検討が



必要である。

#### 【0007】

本発明は上記事情に鑑みなされたものであって、様々なサイズの物質を含む試料を優れた分解能で分離することができる分離技術を提供することを目的とする。本発明の別の目的は、様々なサイズの物質を含む試料を短時間で分離することができる分離技術を提供することである。本発明の別の目的は、様々なサイズの物質を含む試料を分離するためのコストを低減することができる技術を提供することである。本発明の別の目的は、様々なサイズの物質を含む試料を分離するための分離装置を安定的に製造することができる技術を提供することである。

#### 【0008】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明によれば、試料の通る流路と、流路を区画する壁部と、該流路中に設けられた試料分離領域と、を備え、試料分離領域において、流路は、主流路と、壁部に形成された複数の捕捉部とを含むことを特徴とする分離装置が提供される。ここで、捕捉部は試料中の成分が滞留する領域のことである。捕捉部は主流路の側方に設けられてよい。主流路を通過する試料中の成分はサイズに応じて捕捉部に滞留する時間が異なるため、試料中の成分をサイズに応じて分離することができる。このように、捕捉部が壁部に形成されるので、試料分離領域を微細な構成としても損傷を低減することができるため、捕捉部を精密に作製することができる。また、損傷を低減できるので、分離装置を安定的に製造することができ、コストを低減することができる。さらに、捕捉部が壁部に形成されるので、分離対象の試料に応じて種々の形状の捕捉部を設けることができ、これによりサイズの異なる成分の滞留時間の差を大きく異ならせることができ、分離能を高めることができる。このように分離能を高めることにより、分離に要する時間を短縮することができ、迅速な分離を行うことができる。

#### 【0009】

本発明の分離装置において、捕捉部は、主流路から遠ざかるにつれて幅が狭くなるように形成することができる。ここで、幅とは主流路の分離装置の水平面内および水平面と垂直方向のものの両方を含む。このようにすると、サイズの小さ

い成分ほど主流路から遠ざかった捕捉部の奥深くまで進入することが可能であるため、捕捉部から脱出するのに時間を要する。そのため、サイズの大きい成分ほど速く主流路を通過するため、サイズによって成分を精度よく分離することができる。このように、サイズの大きい成分は比較的スムーズに試料分離領域を通過する方式となるので、目詰まりが発生することなく、スループットが顕著に改善される。

#### 【0010】

本発明の分離装置において、捕捉部は、底面の形状が略三角形となるように形成されてよい。このようにすると、サイズの大きい成分は捕捉部の奥には進入せず、サイズの小さい成分のみが捕捉部の奥深くに進入するので、サイズが異なる成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。

#### 【0011】

本発明の分離装置において、壁部に、主流路の方向に突出する複数の凸部が形成されてよく、捕捉部は、隣り合う凸部の間に形成されてよい。

#### 【0012】

この本発明の分離装置において、凸部の壁面が、捕捉部に対して凸曲面を有することができる。これにより、捕捉部の奥部分の幅を狭く形成することができる。このようにすると、サイズの大きい成分は捕捉部の奥には進入せず、サイズの小さい成分のみが捕捉部の奥深くに進入するので、サイズが大きく異なる成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。

#### 【0013】

本発明の分離装置において、凸部の壁面が、捕捉部に対して凹曲面を有することができる。このようにすると、サイズの比較的大きい分子も捕捉部に進入するが、サイズに応じて進入の程度が少しずつ変わるため、サイズにあまり差がないような成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。

#### 【0014】

本発明の分離装置において、流路の下流側において、上流側よりも大きい捕捉部が形成されてよい。ここで、大きい捕捉部とは、サイズの大きい試料を捕捉可能に形成されたことをいう。複数の捕捉部は、流路の試料の流れる方向に沿って

順次大きくなるように形成することもできる。また、流路の試料の流れる方向に沿って順次大きくなるように形成された捕捉部の間に、適当な大きさの複数の捕捉部が配置された構成とすることもできる。このようにすると、試料が流路の試料の流れる方向の先に進むと、サイズが比較的大きい分子の中でも、サイズの小さい分子ほど徐々に捕捉部に捕捉されるようになるので、分子をサイズの違いに応じてより精度よく分離することができる。

#### 【 0 0 1 5 】

本発明の分離装置において、流路の下流側において、上流側に形成された捕捉部の開口幅よりも広い開口幅を有する捕捉部が形成されてよい。このようにすると、試料が流路の試料の流れる方向の先に進むほど捕捉可能な成分の大きさが大きくなるため、サイズが比較的大きい分子の中でも、サイズの小さい分子ほど徐々に捕捉部に捕捉されるようになるので、分子をサイズの違いに応じてより精度よく分離することができる。

#### 【 0 0 1 6 】

本発明の分離装置において、流路の下流側において、上流側に形成された捕捉部の奥行きよりも小さい奥行きを有する捕捉部が形成されてよい。このようにすると、試料が流路の試料の流れる方向の先に進むほど捕捉可能な成分の大きさが大きくなるため、サイズが比較的大きい分子の中でも、サイズの小さい分子ほど徐々に捕捉部に捕捉されるようになるので、分子をサイズの違いに応じてより精度よく分離することができる。

#### 【 0 0 1 7 】

本発明によれば、試料の通る流路と、流路を区画する壁部と、該流路中に設けられた試料分離領域と、を備え、試料分離領域において、流路は、複数の幅広部を有し、幅広部は試料分離領域の他の領域よりも幅が広く形成されたことを特徴とする分離装置が提供される。

#### 【 0 0 1 8 】

このようにすれば、幅が広く形成された領域において、試料中の成分が滞留し、サイズに応じて捕捉部に滞留する時間が異なるため、試料中の成分をサイズに応じて分離することができる。

## 【0019】

本発明の分離装置において、流路は、試料の流れる方向に沿って広幅部および狭幅部を交互に有することができる。このようにすれば、広幅部において、試料中の成分が滞留し、サイズに応じて捕捉部に滞留する時間が異なるため、試料中の成分をサイズに応じて分離することができる。

## 【0020】

本発明の分離装置において、試料分離領域は、連続的に拡大および縮小するように形成することができる。

## 【0021】

本発明の分離装置において、試料分離領域は、段階的に拡大および縮小するように形成することができる。

## 【0022】

本発明によれば、試料の通る流路と、該流路中に設けられた試料分離領域と、を備え、試料分離領域において、流路は、隔壁と、隔壁により分断された複数の主流路と、各複数の主流路の側方に形成された複数の捕捉部と、を含むことを特徴とする分離装置が提供される。ここで、捕捉部は、隔壁または流路の側壁のいずれか一方または両方に形成することができる。

## 【0023】

本発明の分離装置において、複数の主流路において、捕捉部は、異なる大きさ、形状、またはパターンで形成されてよい。このようにすれば、種々の条件で同時に試料を分離することができる。

## 【0024】

本発明の分離装置において、複数の主流路間を連通する複数の連通部が隔壁に形成されてもよい。ここで、連通部は、本発明の分離装置の分離対象の試料中の成分のうち、サイズの小さい分子が通過できる程度の大きさとすることもできるが、それよりもさらに小さい大きさとすることもできる。ここで、連通部は、溶媒を通過させる機能を有する。このようにすれば、試料分離領域において目詰まりなどが起こったとき等に洗浄して目詰まりを解消できる等、取り扱いを容易にすることができる。

## 【0025】

本発明の分離装置は、試料分離領域において、試料に対して流路の幅方向に外力を付与する幅方向外力付与手段をさらに備えることができる。外力は、例えば電圧、圧力等とすることができる。外力が電圧の場合、幅方向外力付与手段は電極を含むことができる。試料の幅方向に外力を付与することにより、試料中の成分が捕捉部に捕捉されやすくなり、試料中の成分を精度よく分離することができる。また、分離装置が隔壁に隔てられた複数の主流路を含む場合に、隔壁に連通部を設けておくことにより、複数の主流路に同時に幅方向の外力を付与することができ、スループットが顕著に改善される。

## 【0026】

本発明によれば、試料の通る流路と、該流路中に設けられた試料分離領域とをそれぞれ複数と、試料に対して流路の長さ方向に外力を付与して試料を複数の流路において異なる速度で移動せしめる外力付与手段と、を備えたことを特徴とする分離装置が提供される。外力は、例えば電圧、圧力、毛細管現象とすることができる。外力が電圧の場合、外力付与手段は電極を含むことができる。

## 【0027】

このようにすれば、試料の分離を種々の条件で並行して行うことができるので、以下のような効果を生じる。

(1) 分離装置により試料中の成分の分離を行う際、分離中の成分の移動速度によって、最も精度よく分離される成分のサイズが異なる。たとえば移動速度が速い場合、サイズが大きめの成分の分離を精度よく行うことができる。一方、移動速度が遅い場合、サイズが小さめの成分の分離を精度よく行うことができる。したがって、複数の試料分離領域に異なる電圧を応じて試料の移動速度を異ならせることにより、いずれかの試料分離領域において、注目する成分と同等のサイズの成分を精度よく分離することができる。

(2) 試料中の成分の移動度 $\mu$ は、 $v = E \mu$  ( $E$ は電場、 $v$ は成分の速度)と表すことができる。複数の試料分離領域における成分のピーク位置と付与した外力の関係を示す直線の傾きから、より正確な移動度 $\mu$ を求めることができる。

## 【0028】

本発明の分離装置において、流路は、基板上に形成された溝部であってよく、当該分離装置は、流路に試料を導く試料導入部と、流路中に設けられた、試料を複数の成分に分離する試料分離領域と、試料分離領域で分離された試料を分析または分取する試料回収部と、をさらに備えることができる。このようにすれば、基板上で試料の分離・分析および回収を行うことができるので、スループットを改善することができる。さらに、様々なサイズの物質を含む試料を分離するためのコストを低減することもできる。

#### 【0029】

本発明によれば、特定成分を検出するための分析システムであって、上述したいずれかの分離装置と、当該分離装置により分離された特定成分を検出するための検出部と、を含むことを特徴とする分析システムが提供される。ここで、分析システムは、検出部および分離装置に加え、注入部、イオン化部、および分析部をさらに含む質量分析システムとすることができる。さらに、分析システムは、GC部またはLC装置を含むGC-MS分析装置またはLC-MS分析装置とすることもできる。

#### 【0030】

本発明の分離装置において分離対象となる試料としては、微小スケールで様々なサイズの核酸断片をはじめとする核酸、あるいは、アミノ酸・ペプチド・タンパク質などの有機分子、金属イオン、コロイド、ラテックスビーズ等が挙げられる。このうち、たとえば核酸またはタンパク質を試料とした場合、より効果的である。これらの試料の分離に際しては、小さいサイズの分子を高い分解能で分離しなければならないため、数百ナノメートルオーダー以下の微小な間隙が設けられた構造が必須となる。一方、巨大物質による目詰まりを効果的に抑制することも要求される。本発明によれば、これらの要求の双方に充分に対応できるため、核酸またはタンパク質の分離に好適である。

#### 【0031】

本発明の分離装置において、捕捉部の表面は親水性膜で覆うことができる。親水性膜としては、たとえば捕捉部を構成する材料の酸化膜とすることができる。具体的には、基板材料としてシリコンを用い、所定の形状に形成した基板表面に

親水性膜としてシリコン酸化膜を設けた構成とすることができる。試料の分離に際しては装置内に緩衝液（水溶液）等を導入することが必要となるが、上記のような構成とすることによって、緩衝液等を装置内部に円滑に導入することができる。また、緩衝液等を導入して実際に装置を使用する際にも、空隙の形成を抑制し、試料の流動を円滑にする等の効果が得られる。

#### 【0032】

本発明によれば、試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、基板上に流路となる溝部を形成し、溝部の側面に、流路から遠ざかる方向にくぼんだくぼみ部を形成する工程と、複数のくぼみ部の内面を酸化して各くぼみ部内面に酸化膜を成長させて捕捉部を形成する工程と、を含むことを特徴とする分離装置の製造方法が提供される。このようにすると、たとえばリソグラフィ工程で凹部を形成した後に、凹部内にシリコン酸化膜を成長させて捕捉部が形成されるので、リソグラフィ工程で捕捉部を形成する場合よりも捕捉部をさらに微細な構造に形成することができる。ここで、くぼみ部の対向する壁面、およびこれらの壁面の間に他の面が存在する場合はその面からシリコン酸化膜を成長させ、これらのシリコン酸化膜が接触して流路から遠ざかるにつれて幅が狭くなる捕捉部が形成される。

#### 【0033】

本発明によれば、試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、基板上に複数の柱状体が互いに間隔を隔てるように形成する工程と、柱状体の側面を酸化して柱状体の側面に酸化膜を成長させ、柱状体間の間隔を狭くして隣り合う柱状体間に捕捉部を形成する工程と、を含むことを特徴とする分離装置の製造方法が提供される。ここで隣り合う柱状体が接するか、または近接する程度にシリコン酸化膜を成長することができる。このようにすると、たとえばリソグラフィ工程で複数の柱状体を形成した後に、柱状体の表面にシリコン酸化膜を成長させて柱状体間の間隔を狭くして隣り合う柱状体間に捕捉部が形成されるので、リソグラフィ工程で捕捉部を形成する場合よりも捕捉部をさらに微細な構造に形成することができる。

#### 【0034】

本発明によれば、試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、基板表面にレジスト膜を形成する工程と、凹凸の設けられた成型面をレジスト膜に当接させた状態で加圧し、レジスト膜に凹凸形状を付与する工程と、凹凸形状の凹部に形成されたレジスト膜を除去し、レジスト開口部を設ける工程と、開口部の設けられたレジスト膜をマスクとして基板をエッチングし、捕捉部を形成する工程と、を含むことを特徴とする分離装置の製造方法が提供される。

#### 【0035】

この本発明によれば、金型の成型面を当接させた状態で加圧することによってレジスト膜へ凹凸形状を付与するため、捕捉部を200nm以下、さらには100nm以下の間隔で精度良く形成することができる。通常、このような微細加工を行う際には、電子線露光によるリソグラフィ工程を経ることが必要となるが、この場合、生産性を十分に高くすることが困難であるという課題を有していた。本発明によれば、このようなリソグラフィ工程が不要となるため生産性が大幅に向上する。なお、本発明におけるレジスト膜は、光や電子線に対する感受性を備えている必要はなく、加熱・加圧により所望の形状に付与され、かつ、ドライエッチング耐性を有する材料により構成されることが望ましい。たとえばポリメチルメタクリレート系樹脂等が好適に用いられる。なお、凹部のレジスト膜の除去は、たとえばアッシングにより実施することができる。

#### 【0036】

本発明によれば、試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、少なくとも表面部分が樹脂材料により構成された基板に対し、凹凸の設けられた成型面を当接させた状態で加圧することにより、表面部分に複数の捕捉部を形成することを特徴とする分離装置の製造方法が提供される。

#### 【0037】

この製造方法によれば、リソグラフィ工程が不要となるため生産性が大幅に向上する。

#### 【0038】



また本発明によれば、試料の通る流路中に複数の捕捉部が形成された試料分離領域を含む分離装置の製造方法であって、酸化ケイ素からなる層を備えた基板に対し、当該酸化ケイ素からなる層上にケイ素からなる層を形成する工程と、上記ケイ素からなる層を選択的にエッチングする工程と、当該ケイ素からなる層を熱酸化することにより、当該ケイ素からなる層と上記酸化ケイ素からなる層とを一体化させる工程と、を含むことを特徴とする分離装置の製造方法が提供される。

#### 【0039】

この方法により製造された分離装置における流路表面と基板とは完全に絶縁されているため、特に電界を用いて分離・分析を行う場合に効果的である。またその際には、より高電圧を印加することもできるため、自由度の高い分離・分析を実施することができる。

#### 【0040】

なお、本発明における分離装置は、試料分離領域を備えているものであればよく、サンプル導入領域や外力付与手段は装置自体に備わっていなくてもよい。たとえば、本発明における分離装置を使い捨て型のカートリッジタイプとし、これを、所定のユニットに組み込んで使用する方式とすることもできる。

#### 【0041】

##### 【発明の実施の形態】

本発明において、流路や試料分離領域は、シリコン基板や石英等のガラス基板あるいはシリコン樹脂等のプラスチック材料により構成された基板の表面に形成することができる。たとえば、これらの基板の表面に溝部を設け、これを表面部材によって封止し、これらによって囲まれた空間内に流路や試料分離領域を形成することができる。

以下、図面を参照して本発明の実施の形態についてさらに説明する。

#### 【0042】

##### (第一の実施の形態)

図1は、本発明の第一の実施の形態に係る分離装置の一例を示す図である。

基板110上に分離用流路112が形成され、これと交差するように投入用流路111および回収用流路114が形成されている。投入用流路111、分離用

流路 112 および回収用流路 114 には、それぞれその両端に液溜め 102 a、液溜め 102 b、液溜め 101 a、液溜め 101 b、液溜め 103 a、液溜め 103 b が形成されている。各々の液溜めには電極が設けられており、これを用いて例えば投入用流路 111、分離用流路 112、および回収用流路 114 の両端のそれぞれに電界を印加することができる。

#### 【0043】

また、分離用流路 112 には、検出部 113 が設けられている。装置の外形寸法は用途に応じて適宜な値が選択されるが、通常は、図示したように、縦 5 mm ~ 50 mm、横 3 mm ~ 50 mm の値とする。

#### 【0044】

図 2 は、図 1 における液溜め 101 a 付近の拡大図である。また図 3 は、図 2 における A-A' 断面図である。分離用流路 112 および液溜め 101 a が設けられた基板 110 上には、緩衝液を注入できるようにするための開口部 802 が設けられた被覆 801 が配設される。また被覆 801 の上には、外部電源に接続することができるように伝導路 803 が設けられる。また、電極板 804 が液溜め 101 a の壁面と伝導路 803 とに沿うように配設される。電極板 804 と伝導路 803 とは圧着され、電氣的に接続される。なお、その他の液溜め 101 b、102 a、102 b、103 a、および 103 b についても同様の構造を有する。

#### 【0045】

図 4 は、分離装置 100 の分離用流路 112 の構造を詳細に示す図である。図 4 (a) は分離用流路 112 の斜視図、図 4 (b) は分離用流路 112 の上面図である。分離用流路 112 は、基板 120 に幅 W、深さ D の溝部が形成され、この中に 2 つの隔壁 301 a および隔壁 301 b が設けられている。隔壁 301 a および隔壁 301 b は、複数の柱状体 302 の連なりにより構成される。各柱状体 302 は、高さ d の底面が菱形の四角柱である。複数の柱状体 302 は、隔壁 301 a および隔壁 301 b が、それぞれ、開口幅 p、奥行き q の捕捉部 300 を複数有するように配置される。隔壁 301 a と隔壁 301 b との間隔は r、隔壁 301 a と流路壁 129 a、または隔壁 301 b と流路壁 129 b との間隔は

sである。分離用流路112において、試料は隔壁301aと隔壁301bとの間、または隔壁301aと流路壁129aとの間、または隔壁301bと流路壁129bとの間をそれぞれ通過する。各寸法は、例えば以下の範囲とすることができる。

【0046】

W: 10  $\mu$ m ~ 30 mm  
D: 10 nm ~ 500  $\mu$ m  
d: 10 nm ~ 5  $\mu$ m  
p: 10 nm ~ 10  $\mu$ m  
q: 10 nm ~ 10  $\mu$ m  
r: 10 nm ~ 10  $\mu$ m  
s: 5 nm ~ 5  $\mu$ m

【0047】

本実施の形態において、溝部の幅W、深さD、柱状体302の高さd、捕捉部300の開口幅pおよび奥行きq、隔壁301aと隔壁301bとの間隔r、および隔壁301aまたは隔壁301bと流路壁129aまたは流路壁129bとの間隔sは、分離しようとする成分（核酸、アミノ酸、ペプチド・タンパク質などの有機分子、キレートした金属イオンなどの分子・イオン）のサイズに合わせて適宜選択される。例えば、

(i)細胞とその他の成分の分離、濃縮の場合、

W: 3 mm ~ 30 mm  
D: 1  $\mu$ m ~ 500  $\mu$ m  
d: 1  $\mu$ m ~ 500  $\mu$ m  
p: 1  $\mu$ m ~ 10  $\mu$ m  
q: 1  $\mu$ m ~ 10  $\mu$ m  
r: 1  $\mu$ m ~ 10  $\mu$ m  
s: 500 nm ~ 5  $\mu$ m

(ii)細胞を破壊して得られる成分のうち、固形物（細胞膜の断片、ミトコンドリア、小胞体）と液状分画（細胞質）の分離、濃縮の場合、

W: 300  $\mu$ m ~ 3 mm

D: 100 nm ~ 50  $\mu$ m

d: 100 nm ~ 50  $\mu$ m

p: 100 nm ~ 1  $\mu$ m

q: 100 nm ~ 1  $\mu$ m

r: 100 nm ~ 1  $\mu$ m

s: 50 nm ~ 500 nm

(iii) 液状分画の成分のうち、高分子量成分 (DNA、RNA、タンパク質、糖鎖) と低分子量成分 (ステロイド、ブドウ糖等) の分離、濃縮の場合、

W: 30  $\mu$ m ~ 300  $\mu$ m

D: 10 nm ~ 5  $\mu$ m

d: 10 nm ~ 5  $\mu$ m

p: 10 nm ~ 100 nm

q: 10 nm ~ 100 nm

r: 10 nm ~ 100 nm

s: 5 nm ~ 50 nm

とすることができる。

たとえば、隔壁 301 a と隔壁 301 b との間隔 r や隔壁 301 a または隔壁 301 b と流路壁 129 a または流路壁 129 b との間隔 s が広すぎると、サイズの小さい分子の分離が充分に行われなくなることがあり、これらの間隔 r または s が狭すぎると、目詰まりが発生しやすくなる場合がある。これらのサイズを適切に設定することにより、分離能が一層向上する。

#### 【0048】

図 5 は、2つの隔壁 301 a および 301 b 間を試料が通過する様子を示す模式図である。図 5 に示すように、捕捉部 300 においては、小さな分子ほど捕捉部 300 の奥深くまで進入することが可能であるため、捕捉部 300 から脱出するのに時間を要することとなる。そのため、本実施の形態における分離用流路 112 では、大きな分子が小さな分子よりも先に通過していく。分子サイズが小さいほど、捕捉部 300 の奥深くを通過して長い経路を通ることになる一方、大き

いサイズの物質は、隔壁 301 間を円滑に通過するからである。この結果、小さいサイズの物質は、大きいサイズの物質よりも後から排出される形で分離がなされる。サイズの大きい物質は比較的スムーズに分離領域を通過する方式となるので、目詰まりが発生することなく、スループットが顕著に改善される。

#### 【0049】

ここで、分離用流路 112 に 2 つの隔壁 301 a および隔壁 301 b を設置した場合の図を用いて説明したが、隔壁は 2 つ以上設けてもよく、一つの隔壁のみ設ける構成としてもよい。また、流路壁 129 a および流路壁 129 b に複数の捕捉部 300 を形成する構成とすることもできる。この場合、分離用流路 112 には隔壁を設けなくてもよい。さらに、ここでは隔壁の両側面に捕捉部 300 を形成する構成としたが、隔壁の一方のみに捕捉部 300 を形成する構成とすることもできる。

#### 【0050】

図 1 に戻り、分離装置 100 を使って試料の分離を行う方法について説明する。まず試料を液溜め 102 a、もしくは液溜め 102 b に注入する。液溜め 102 a に試料を注入した場合は、液溜め 102 b の方向へ試料が流れるように電圧を印加し、液溜め 102 b に注入した場合は、液溜め 102 a の方向へ試料が流れるように電圧を印加する。これにより、試料は投入用流路 111 へと流入し、結果的に投入用流路 111 の全体を満たす。この時、分離用流路 112 上では、試料は投入用流路 111 との交点にのみ存在し、投入用流路 111 の幅程度の狭いバンドを形成している。

#### 【0051】

次に、液溜め 102 a および液溜め 102 b 間の電圧印加をやめ、液溜め 101 a と液溜め 101 b との間に、試料が液溜め 101 b の方向へ流れるように電圧を印加する。これにより試料は分離用流路 112 を通過する。試料は、分子のサイズと荷電の強さに応じた速度で、分離用流路 112 を進んでゆく。その結果、試料中の異なる分子群は、それぞれ異なる速度で移動するバンドに分離される。これらの分離されたバンドは、検出部 113 に至ると、光学的あるいは、他の物理化学的な方法で検出される。光学的検出とは、例えば、分子に蛍光物質を結

合させておき、検出部 113 においてレーザーを照射し、分子から発せられる蛍光を観測することである。分離されたバンドは、さらに、バンドごとに回収することができる。所望のバンドが検出部 113 を通過したことを目安に、液溜め 101a および液溜め 101b 間の電圧印加をやめ、代わりに液溜め 103a と液溜め 103b との間に電圧を印加する。すると分離用流路 112 中と、回収用流路 114 の交差点に存在するバンドは、回収用流路 114 に流れこむ。液溜め 103a および液溜め 103b 間の電圧印加を一定時間の後に停止すると、液溜め 103a または液溜め 103b に、分離されたバンドに含まれる所望の分子が回収される。

### 【0052】

次に本実施の形態に係る分離装置 100 の製造方法を図 6 および図 7 を参照して説明する。分離装置 100 は、シリコン基板 201 表面に溝部（不図示）を設けて図 1 に示した投入用流路 111、分離用流路 112、回収用流路 114、液溜め 101a、101b、102a、102b、103a、103b を形成し、次いで分離用流路 112 の所定箇所に試料分離領域を形成することにより得られる。以下、分離用流路 112 の試料分離領域の作製方法を説明する。ここで、図 6 は、図 4 (b) に示す分離用流路 112 の構造における B-B' 断面図、図 7 は、図 4 (b) に示す分離用流路 112 の構造における上面図である。まず、図 6 (a) に示すように、シリコン基板 201 上にシリコン酸化膜 202、カリックスアレーン電子ビームネガレジスト 203 をこの順で形成する。シリコン酸化膜 202、カリックスアレーン電子ビームネガレジスト 203 の膜厚は、40 nm、65 nm とする。

次に、電子ビーム (EB) を用い、分離用流路 112 の隔壁 301a および隔壁 301b 領域を露光する。現像はアセトンを用いて行い、エタノールによりリンスする。この工程により、図 6 (b) に示すように、パターニングされたレジスト 204 が得られる。このときの上面図を図 7 (a) に示す。

### 【0053】

次に、シリコン酸化膜 202 を  $\text{CF}_4$ 、 $\text{CHF}_3$  の混合ガスを用いて RIE エッチングする。(図 6 (c))。レジストをアセトン、アルコール、水の混合液

を用いた有機洗浄により除去した後、酸化プラズマ処理をする（図6（d））。このときの上面図を図7（b）に示す。つづいて、シリコン基板201をHBrガスをを用いてECREッチングする。エッチング後のシリコン基板201のエッチング深さは、たとえば400nm以上1 $\mu$ m以下とすることができる。（図6（e））。つづいてBHFバッファードフッ酸でウェットエッチングを行い、シリコン酸化膜202を除去する（図6（f））。このときの上面図を図7（c）に示す。

#### 【0054】

その後、シリコン基板201を熱処理により熱酸化すると、シリコン基板201表面が酸化されて酸化膜211が形成され、柱状体が膨張して、隣り合う柱状体どうしが接して隔壁301aおよび隔壁301bが形成される（図6（g））。このときの上面図を図7（d）に示す。このようにシリコン基板201表面を熱処理することにより、分離用流路112に親水性を付与することができる。以上のプロセスにより、図4に示す分離用流路112の構造が作製される。

#### 【0055】

また、たとえば親水基をもつカップリング剤を塗布したり、薬液と接触させることにより化学酸化する等の方法を採用してシリコン基板201表面に親水性処理を行うこともできる。このとき、シリコン基板表面を化学酸化することにより、均一な薄膜を表面に形成することができ好ましい。化学酸化の方法としては、たとえば濃硝酸を用いることができ、2nm程度の薄膜を形成することができる。

#### 【0056】

さらに、流路壁に対してDNAやタンパク質などの分子が粘着することを防ぐために、流路壁に付着防止処理を行うことが好ましい。これにより、分離装置が良好な分離能を発揮することができる。付着防止処理としては、例えば、細胞膜を構成するリン脂質に類似した構造を有する物質を流路壁にコーティングすることが挙げられる。このような物質としてはリピジュア（登録商標、日本油脂社製）などが例示される。リピジュア（登録商標）を用いる場合は、0.5wt%となるようにTBE（トリス-ほう酸-EDTA）などの緩衝液に溶解させ、この溶液を

流路内に満たし、数分間放置することによって流路壁をコーティングすることができる。そのようにすることによって、回収したい成分が、たとえばタンパク質などの生体成分である場合、成分の変性を防ぐ効果が発揮されるとともに、装置の流路への成分の非特異吸着を抑制することができるため、回収率を向上することができる。また、流路壁をフッ素系樹脂、あるいは牛血清アルブミンによりコーティングすることによって、DNAなどの分子が流路壁に粘着することを防止することもできる。

#### 【0057】

次に、図8を参照して、本実施の形態に係る分離装置100の他の製造方法を説明する。図6(g)を参照して説明したシリコン基板201の熱酸化時に、酸化条件によっては膜が十分に形成されないこともあり得る。このような場合、電流が基板へ漏れてしまうことから、試料の分離を電気泳動により行う際には必要な電界が得られないことになる。これを回避するために、以下のようにして分離装置100を製造することもできる。

#### 【0058】

まず、シリコン基板201を熱酸化することによりシリコン酸化膜202を形成する。その後、シリコン酸化膜202上に多結晶シリコンを堆積させ、多結晶シリコン膜707を形成する。つづいて多結晶シリコン膜707を熱酸化することにより酸化膜708を形成する(図8(a))。

#### 【0059】

次に、酸化膜708上にカリックスアレーン電子ビームネガレジストを形成し、電子ビーム(EB)を用い、液溜めおよび試料の流路となる領域をパターン露光することによりレジストをパターンニングする。その後、レジストをマスクとして酸化膜708をRIEエッチングし、レジストを除去する(図8(b))。つづいて、エッチングされた酸化膜708をマスクとして多結晶シリコン膜707をECREッチングする(図8(c))。その後、酸化膜708を除去する(図8(d))。つづいて、エッチングされた多結晶シリコン膜707を熱処理により熱酸化すると、多結晶シリコン膜707表面が酸化されて酸化膜709が形成され、柱状体が膨張して、隣り合う柱状体どうしが接して隔壁301aおよび隔



壁 301b が形成される (図 8 (e))。このとき、酸化膜 709 はシリコン酸化膜 202 と一体化される。

#### 【0060】

上記のようにして加工された分離用流路はシリコン基板 201 とは完全に絶縁されているため、電気泳動の際の電界を確実に確保することが可能である。

#### 【0061】

なお、上記実施形態におけるシリコン基板 201 およびシリコン酸化膜 202 を石英基板で代替してもよい。また、シリコン基板 201、シリコン酸化膜 202 および多結晶シリコン膜 707 の代わりに SOI (Silicon On Insulator) 基板を利用することもできる。

#### 【0062】

図 9 を参照して、本実施の形態に係る分離装置 100 のまた別の製造方法を説明する。分離装置 100 の分離用流路 112 は、レジストマスクを用いて直接シリコン基板 201 をエッチングすることにより形成することもできる。まず、シリコン基板 201 上にレジスト 900 を形成した後 (図 9 (a))、パターンニングし (図 9 (b))、これをマスクとしてシリコン基板 201 をエッチングする (図 9 (c))。これ以降の処理は、図 6 (f) および図 6 (g) を参照して説明したのと同様の手法で行うことができる。

#### 【0063】

図 10 を参照して、本実施の形態に係る分離装置 100 のまた別の製造方法を説明する。分離装置 100 の分離用流路 112 は、凹凸のある金型等の原盤を基板上のレジスト等に押しつけて加工するナノインプリンティング技術を用いてマスクのパターンニングを行う方法により形成することもできる。まず図 10 (a) に示すように、表面に樹脂膜 160 が形成されたシリコンからなるシリコン基板 201 と、成型面を所定の凹凸形状に加工した金型 106 とを用意する。ここで、金型 106 の凹凸形状は、図 7 (a) に示したような形状とする。樹脂膜 160 の材質はポリメチルメタクリレート系材料とし、その厚みは 200 nm 程度とする。金型 106 の材質は特に制限がないが、Si、SiO<sub>2</sub>、SiC 等を用いることができる。

## 【0064】

次いで図10(b)に示すように、金型106成型面を樹脂膜160表面に当接させた状態で加熱しながら加圧する。圧力は600～1900psi程度とし、温度は140～180℃程度とする。その後、基板を脱型し、酸素プラズマエッチングを行い、樹脂膜160をパターンニングする(図10(c))。

## 【0065】

つづいて樹脂膜160をマスクとしてシリコン基板201をドライエッチングする。エッチングガスは、たとえばハロゲン系ガスを用いる(図10(d))。これ以降の処理は、図6(f)および図6(g)を参照して説明したのと同様の手法で行うことができる。

## 【0066】

以上のプロセスにより、図4に示す分離用流路112の構造が作製される。本実施形態では、電子線露光によるマスク開口部の形成工程が不要となるため、生産性が顕著に向上する。

## 【0067】

さらに、分離装置100の製造方法の他の例として、金型を用いて直接柱状体302を形成することもできる。具体的には、所定のプラスチック材料を基板上にコートした後、図10に示したのと同様の工程により加工成型することができる。このとき、金型106の凹凸形状は、図7(d)に示したような形状とする。基板上にコートするプラスチック材料は、成型性が良好で、かつ、適度な親水性を有するものが好ましく用いられる。たとえば、ポリビニルアルコール系樹脂、特にエチレンービニルアルコール樹脂(EVOH)、ポリエチレンテレフタレート、ポリジメチルシロキサン(PDMS)等が好ましく用いられる。疎水性樹脂であっても、成型後、上記コーティングを行えば流路表面を親水性とすることができるので利用可能である。

## 【0068】

次に、図4に示した分離用流路112の変形例を図11～図16を参照して説明する。

図4に示した例では、2つの隔壁301aおよび隔壁301bは、それぞれの

捕捉部 300 が互いに対向するように配置されているが、図 11 に示すように、隔壁 301 a および隔壁 301 b を、それぞれの捕捉部 300 が流路の左右に互い違いに配置された構成とすることもできる。この場合、大きな分子は図中波線で示した主流路 311 を通過していくが、小さな分子は捕捉部 300 の奥深くまで進行するため、捕捉部 300 から脱出するのに時間を要する。そのため、この例においても、試料中の成分を分離用流路 112 により分離することができる。

#### 【0069】

また、図 12 に示すように、分離用流路 112 において、隔壁 301 a および隔壁 301 b をそれぞれ構成する複数の柱状体 302 は、底面が円形の円柱とすることもできる。このようにすれば、捕捉部 300 が凸曲面を有する。このようにすると、サイズの大きい分子は捕捉部 300 の奥には進入せず、サイズの小さい分子のみが捕捉部 300 の奥深くに進入するので、サイズが大きく異なる成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。ここでは柱状体 302 は底面が円形の円柱としたが、柱状体 302 は、底面が楕円形の円柱とすることもできる。

#### 【0070】

また、隔壁 301 a および隔壁 301 b は、複数の柱状体 302 を含む構成に限らず、図 13 に示すように、捕捉部 300 が凸曲面を有するように形成することもできる。この場合も、図 12 に示した例と同様に、サイズが大きく異なる成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。

#### 【0071】

さらに、図 14 に示すように、隔壁 301 a および隔壁 301 b は、捕捉部 300 が凹曲面を有するように形成することもできる。このようにすると、サイズの比較的大きい分子も捕捉部 300 に進入するが、サイズに応じて進入の程度が少しずつ変わるため、サイズにあまり差がないような成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。このような隔壁 301 a および隔壁 301 b は、所定形状のマスクを用いた電子ビーム露光により形成することができる。また、図 15 に示すように、シリコン基板 201 に矩形の凹部を形成した後（図 15 (a)）、等方性エッチングにより凹曲面を有する捕捉部 300 を形成することもでき

る(図15(b))。

#### 【0072】

さらに、図16に示すように、隔壁301aおよび隔壁301bは、主流路311から遠ざかる方向に沿って捕捉部300が段階的に縮小する形状となるように形成することもできる。このようにすれば、サイズが小さい分子ほど捕捉部300の奥深くまで進入することが可能であるため、サイズの小さな分子ほど捕捉部300から脱出するのに時間がかかる。これにより、サイズの異なる物質の分離を効果的に行うことができる。

#### 【0073】

さらに、隔壁301aおよび隔壁301bは、図17から図19に示すような形状とすることもできる。ここでは、シリコン基板201をリソグラフィによりそれぞれ図17(a)、図18(a)、および図19(a)に示すように所定形状にエッチングした後、シリコン基板201の側面表面を酸化することにより酸化膜310を形成する。これにより、図17(b)、図18(b)、および図19(b)に示すように幅の狭い捕捉部300を有する隔壁301a(または隔壁301b)を形成することができる。たとえば、図17(c)および(d)に示すように、くぼみ部を微細な構造とした場合は、くぼみ部の対向する壁面およびこれらの壁面の間の面からシリコン酸化膜を成長させ、これらのシリコン酸化膜が接触して流路から遠ざかるにつれて幅が狭くなる捕捉部300が形成される。このようにすれば、リソグラフィでは加工が困難な微細な捕捉部300を形成することができる。

#### 【0074】

また、捕捉部300は、図20に示すように、奥深くに進むほど幅が狭くなる形状とすることもできる。このようにすれば、サイズが小さい分子ほど捕捉部300の奥深くまで進入することが可能であるため、サイズの小さな分子ほど捕捉部300から脱出するのに時間がかかる。これにより、サイズの異なる物質の分離を効果的に行うことができる。

#### 【0075】

(第二の実施の形態)

図 21 は、本実施の形態における分離用流路 112 の構造を詳細に示す上面図である。本実施の形態における分離装置の全体構成は図 1 に示した分離装置 100 と同様である。また、本実施の形態においても、第一の実施の形態における分離用流路 112 と同様、分離用流路 112 には 2 つの隔壁 301a および隔壁 301b が設けられる。隔壁 301a および隔壁 301b は、それぞれ複数の捕捉部 300 を有するように形成されるが、分離用流路 112 の流れ方向の先に進むほど、捕捉部 300 の開口比（開口幅／奥行き）が大きくなるように形成される。本実施の形態においても、隔壁 301a および隔壁 301b は、複数の柱状体 302a、302b、および 302c の連なりにより構成される。柱状体 302a、302b、および 302c は、底面が菱形の四角柱である。ここで、柱状体 302a、302b、および 302c は、分離用流路 112 の流れ方向の先に配置されたものほど菱形の鋭角部の角度が大きくなるように形成される。ここでは、柱状体 302a、302b、および 302c は、高さ  $h$  が等しく、分離用流路 112 の流れ方向の先に配置されたものほど幅  $w$  が小さくなるように形成される。

#### 【0076】

このようにすれば、たとえば、図中、柱状体 302a 間に形成された捕捉部 300 の開口比（開口幅  $p_1$ ／奥行き  $q_1$ ）は、分離用流路 112 の流れ方向の先に位置する柱状体 302c 間に形成された捕捉部 300 の開口比（開口幅  $p_2$ ／奥行き  $q_2$ ）より小さい。このように、分離用流路 112 の試料導入部付近の捕捉部 300 の開口比を小さくすることにより、試料導入部付近ではサイズの大きい分子は捕捉部 300 に捕捉されず、速やかに分離用流路 112 の流れ方向の先に進む。試料が分離用流路 112 の流れ方向の先に進むほど捕捉部 300 の開口比が大きくなるため、サイズが比較的大きい分子の中でも、サイズの小さい分子ほど徐々に捕捉部 300 に捕捉されるようになるので、分子をサイズの違いに応じてより精度よく分離することができる。

#### 【0077】

以上の例では、各柱状体 302a、302b、および 302c の高さ  $h$  は等しく、分離用流路 112 の流れ方向の先に進むほど柱状体 302a、302b、お

よび 302c の幅  $w$  が小さくなる構成としたが、図 22 に示すように、各柱状体 302a、302b、および 302c の幅  $w$  を等しくして、分離用流路 112 の流れ方向の先に進むほど柱状体 302a、302b、および 302c の高さ  $h$  が大きくなる構成とすることもできる。

#### 【0078】

さらに、隔壁 301a および隔壁 301b は、複数の柱状体 302 を含む構成に限らず、板状の隔壁に凹部または凸部が形成された構成とすることもできる。この場合も、分離用流路 112 の流れ方向の先に進むほど、捕捉可能な最大分子サイズが大きくなるように形成された捕捉部 300 を含むことができる。

#### 【0079】

##### (第三の実施の形態)

図 23 は、本実施の形態における分離用流路 112 の構造を詳細に示す上面図である。本実施の形態における分離装置の全体構成は図 1 に示した分離装置 100 と同様である。また、本実施の形態においても、第一の実施の形態における分離用流路 112 と同様、分離用流路 112 には 2 つの隔壁 301a および隔壁 301b が設けられる。ここでも隔壁 301a および隔壁 301b は、それぞれ、複数の柱状体 302 により構成され、複数の捕捉部 300 を有する。本実施の形態において、隔壁 301a および隔壁 301b に複数の連通部 303 が形成される点で第一の実施および第二の実施の形態の形態と異なる。これにより、隔壁 301a と隔壁 301b との間の流路、隔壁 301a と流路壁 129a との間の流路、流路壁 129b と隔壁 301b との間の流路がそれぞれ連通する。連通部 303 は、本実施の形態における分離装置 100 の分離対象の試料中の成分のうち、サイズの小さい分子が通過できる程度の大きさとする 것도できるが、それよりもさらに小さい大きさとする 것도できる。このように隔壁 301a および隔壁 301b に連通部 303 を設けることにより、流路間の流体の移動を促進することができるので、たとえば分離用流路 112 で目詰まりなどが起こったときに洗浄して目詰まりを解消できる等、取り扱いを容易にすることができる。

#### 【0080】

図 24 は、図 23 に示した分離用流路 112 の他の例を示す図である。ここで

、分離用流路 112 の流路壁 129 a および流路壁 129 b には、電極 304 a および電極 304 b がそれぞれ設けられる。ここで、図 1 に示した液溜め 101 a と液溜め 101 b との間に電圧を印加して分離用流路 112 に試料を流す処理と、電極 304 a と電極 304 b との間に電圧を印加する処理とが交互に行われる。このとき、電極 304 a と電極 304 b 間には、液溜め 101 a と液溜め 101 b 間に印加する電圧より弱い電圧を印加する。これにより、分離用流路 112 中の試料は流れ方向に強い力を受けて液溜め 101 a から液溜め 101 b の方向に移動し、次いで分離用流路 112 の幅方向に微小な力を受ける。そのため、隔壁 301 a および隔壁 301 b に設けられた捕捉部 300 に進入可能なサイズの分子は、捕捉部 300 に捕捉されやすくなり、分離能をさらに向上させることができる。

#### 【0081】

また、本実施の形態においても、図 25 に示すように、分離用流路 112 において、隔壁 301 a および隔壁 301 b をそれぞれ構成する複数の柱状体 302 は、底面が円形の円柱とすることができる。このようにすれば、捕捉部 300 が凸曲面を有し、サイズの大きい分子は捕捉部 300 の奥には進入せず、サイズの小さい分子のみが捕捉部 300 の奥深くに進入するので、サイズが大きく異なる成分を含む試料の分離を効果的に行うことができる。ここでは柱状体 302 は底面が円形の円柱としたが、柱状体 302 は、底面が楕円形の円柱とすることもできる。

#### 【0082】

また、図 25 (b) に示すように、分離用流路 112 は、流路壁 129 a および流路壁 129 b に、電極 304 a および電極 304 b をそれぞれ設けた構成とすることもできる。

#### 【0083】

##### (第四の実施の形態)

図 26 は、本発明の第四の実施の形態における分離装置 100 の構造を示す上面図である。本実施の形態において、分離装置 100 は、複数の分離用流路 112 a、112 b、および 112 c を含む点で第一～第三の実施の形態において説

明した分離装置 100 と異なる。複数の分離用流路 112 a、分離用流路 112 b、および分離用流路 112 c には、それぞれの両端に液溜め 401 a および液溜め 401 b、液溜め 402 a および液溜め 402 b、ならびに液溜め 403 a および液溜め 403 b が形成されている。また、分離用流路 112 a、分離用流路 112 b および分離用流路 112 c と交差するように投入用流路 111 が形成され、投入用流路 111 には、その両端に液溜め 102 a および液溜め 102 b が形成されている。また、分離用流路 112 a、分離用流路 112 b、および分離用流路 112 c とそれぞれ交差するように回収用流路 114 a、回収用流路 114 b、および回収用流路 114 c が形成される。回収用流路 114 a、回収用流路 114 b、回収用流路 114 c には、それぞれその両端に液溜め 404 a および液溜め 404 b、液溜め 405 a および液溜め 405 b、ならびに液溜め 406 a および液溜め 406 b が形成されている。

#### 【0084】

ここで、各々の液溜めには電極が設けられており、これを用いて例えば分離用流路 112 a、分離用流路 112 b、分離用流路 112 c、投入用流路 111、回収用流路 114 a、回収用流路 114 b、および回収用流路 114 c の両端のそれぞれに電界を印加することができる。このとき、分離用流路 112 a、分離用流路 112 b、および分離用流路 112 c には、異なる電圧を印加することができる。

#### 【0085】

このようにすれば、試料の分離を種々の条件で並行して行うことができるので、以下のような効果を生じる。

(1) 分離装置 100 により試料中の成分の分離を行う際、分離中の成分の移動速度によって、最も精度よく分離される分子のサイズが異なる。例えば印加する電圧が高ければ移動速度が速くなり、サイズが大きめの分子の分離を精度よく行うことができる。一方、印加する電圧が低ければ移動速度が遅くなり、サイズが小さめの分子の分離を精度よく行うことができる。したがって、複数の分離用流路 112 a、分離用流路 112 b、および分離用流路 112 c に異なる電圧を応じて試料の移動速度を異ならせることにより、いずれかの分離用流路において、



注目する分子と同等のサイズの成分を精度よく分離することができる。

(2) 試料中の成分の移動度  $\mu$  は、 $v = E \mu$  ( $E$  は電場、 $v$  は成分の速度) と表すことができる。これにより、複数の分離用流路 112a、分離用流路 112b、または分離用流路 112c における成分のピーク位置と印加した電圧の関係を示す直線の傾きから、より正確な移動度  $\mu$  を求めることができる。

#### 【0086】

なお、以上の実施の形態では電界を印加することにより試料を移動させる方式を説明したが、後述するように、分離装置 100 は、たとえば圧力を加えることにより試料を移動させる方式を用いることができる。この場合、本実施の形態において、複数の分離用流路 112a、分離用流路 112b、または分離用流路 112c には異なる圧力が加えられるように、ポンプ圧を調整することができる。この場合も、複数の分離用流路 112a、分離用流路 112b、または分離用流路 112c に異なる電圧を印加した場合と同様の効果を得ることができる。また、これらの分離用流路 112a、分離用流路 112b、または分離用流路 112c の幅を異ならせて、同じ圧力を加えるようにすることもできる。

#### 【0087】

また、分離装置 100 は、隔壁 301a および隔壁 301b の構造やサイズが異なるように形成された複数の分離用流路を有してもよい。このようにしても、上記の (1) で説明した効果を得ることができる。

#### 【0088】

なお、ここでは 3 つの分離用流路のみを示したが、分離装置 100 は、さらに多数の分離用流路を含む構成とすることができる。この場合、複数の分離用流路には、図示したように共通の投入用流路が形成されてもよいが、分離用流路毎にそれぞれ投入用流路が形成される構成とすることもできる。同様に、複数の分離用流路には、共通の回収用流路が形成される構成とすることもできる。

#### 【0089】

##### <分析システム>

次に、第一～第四の実施の形態で説明した分離装置 100 を含む分析システムの構成を図 27 を参照して説明する。図 27 に示すように、分離システムは、試

料導入部、検出部、解析・出力部を備えた分析装置に、上記実施の形態のいずれかの分離装置が組み込まれて構成される。分析対象の試料は、分析装置の試料導入部に導入され、本件の分離装置で成分に分離される。これらの分離された成分は、検出部で検出される。このようにして得られた検出結果は、解析・出力部で解析され、解析データが出力される。

#### 【0090】

上記分析装置は、たとえば図28に示すように、反応部および試薬群保持部をさらに含むこともできる。本件の分離装置で分離された試料中の各成分は反応部に送られ、試薬群保持部から供給された発色試薬等と混合される。この反応部における反応結果は検出部にて検出される。このようにして得られた検出結果は解析・出力部で解析され、解析データが出力される。ここで、上記反応部における反応が、例えば発色反応や発光反応であり、目視にて検出・測定が可能である場合には、検出測定部を省略することができる。

#### 【0091】

上記分析装置は、たとえば図29に示すように、検出部および解析・出力部にかえて回収部を含むことができる。本件の分離装置で分離された試薬中の各成分は回収部で回収される。

#### 【0092】

さらに、上記分析装置は、たとえば図30に示すように、解析・出力部にかえて、分離判定部および回収部を含むことができる。本件の分離装置で分離された試料中の各成分は検出部で検出され、検出結果に基づき、分離判定部で分離状態や目的成分の同定が行われる。分離判定部での判定結果は回収部に伝達され、回収部は目的成分を回収する。

#### 【0093】

さらに、上記分析装置は、図40に示すように質量分析システムとして機能する構成とすることもできる。図40(a)は本実施形態の質量分析システム(MS分析装置)の基本構成を示す図である。本実施形態の分析システムは、注入部、イオン化部、分析部、検出部および解析部を備えた分析装置に、例えば上記実施の形態のいずれかの分離装置が組み込まれて成っている。分析対象の試料は、

上記分離装置に導入されて被検出成分と不要成分とに分離される。この被検出成分は上記分析装置の注入部に導入され、イオン化部に送られてイオン化される。イオン化された被検出成分は図のように順次、分析部、検出部で分析・検出される。こうして得られたデータは解析部にて解析され、当該解析データがアウトプットされる。

また、分析システムは、図40(b)に示すように、GC部を備えた構成とすることができ、これにより、GC-MS分析装置とすることができる。さらに、分析システムは、図40(c)に示すように、リザーバーおよびLC装置を備えた構成とすることができ、これにより、LC-MS分析装置とすることができる。図40(c)においては、比較的多くの被検出成分をLC装置に供する目的でリザーバーを設けているが、必ずしも備える必要はない。また、図40(b)においてはリザーバーを設けていないが、GC部の前にリザーバーを設けてもよい。

ここで、試料は特に限定されないが、例えば血液、組織抽出物などを挙げることができる。

#### 【0094】

以上で説明した分析システムの全構成要素、またはたとえば試料導入部、本件の分離装置、反応部、試薬保持部、回収部等の一部の構成要素は分析チップに設けることができる。

#### 【0095】

以上の第一～第四の実施の形態において、分離装置100は、電界を印加することによって試料を移動させるとして説明したが、電界の印加に代え、圧力を加える方式を採用することもできる。図31はこのような装置の一例である。分離用チップの投入用流路と分離用流路の端にある液溜め部分には、ジョイントメスが固着してある。それぞれのジョイントメスには、中空のチューブ13、14、15、16がつながれた、ジョイントオスを接続する。ジョイントを用いる理由は、液漏れを防ぐためである。ジョイントの具体的な構造は、たとえば図32のようにする。

#### 【0096】

ジョイントオスにつながれた各チューブは、それぞれ電磁弁10、4、5、1

1に接合されている。電磁弁10には、分離用ポンプ8、定速注入装置9を介して、液溜め7からバッファが供給される。電磁弁4には、投入用ポンプ2、定速注入装置3を介して、サンプル溜め1からサンプルが供給される。電磁弁5には、投入用流路19を介して送られてきたサンプルが供給され、廃液溜め6へと導かれる。電磁弁11には、分離用流路20を介して分離されたサンプルが供給され、オートサンプラー12にて回収される。

#### 【0097】

制御ユニット21は、電磁弁4、5、10、11、および分離用ポンプ8、投入用ポンプ2、定速注入装置9、定速注入装置3、の稼動時点を制御する。

#### 【0098】

この装置を用いた分離回収手順は以下のとおりである。まず、電磁弁10、電磁弁11を閉じる。これにより投入用流路19からサンプルが分離用流路20に流入することを防止できる。ついで電磁弁4、電磁弁5を開く。そして、サンプル溜め1にサンプルを投入する。

#### 【0099】

次に投入用ポンプ2でサンプルを加圧し、サンプルを、定速注入装置3、電磁弁4、チューブ14を介して、投入用流路19へ導く。投入用流路19を介して漏出したサンプルは、チューブ15、電磁弁5を通して、廃液溜め6に導かれる。

#### 【0100】

投入用流路19にサンプルが満たされた後、電磁弁4、電磁弁5を閉じ、電磁弁10、電磁弁11を開く。つづいて分離用ポンプ8でバッファを加圧し、定速注入装置9、電磁弁10、チューブ13を介してサンプルを分離用流路20へ導く。こうして分離操作が開始する。分離用流路20の先から分離された物質がバッファとともにチューブ16、電磁弁11を介して出てくるので、これをオートサンプラー12で定時的に回収する。

#### 【0101】

こうした手順により、サンプルの分離が行われる。この装置では、試料を移動させるための外力として圧力を利用しているため、比較的簡素な外力付与装置を

設ければ済むので、製造コストの低減、装置の小型化に有利である。

#### 【0102】

また、図1に示した分離装置100において、毛細管現象を利用して試料を移動させる方式を採用することもできる。この場合、電力、圧力等の外力の印加が不要で駆動のためのエネルギーが不要となる。

#### 【0103】

なお、以上の実施の形態においては、捕捉部300が流路の側方に形成される例を説明したが、捕捉部300が流路の底部に形成された場合も、同様に試料中の成分をサイズに応じて分離することができる。図41および図42に、捕捉部300を流路の底部に形成する工程を示す。図41に示すように、シリコン基板201にドライエッチングにより断面がV字状の孔を形成し（図41（a））、シリコン基板201の上面表面を酸化することにより酸化膜310を形成する（図41（b））。これにより、流路の底部に捕捉部300を形成することができる。

#### 【0104】

また、図42に示すように、表面の面方位が（100）のシリコン基板312を用いてウェットエッチングを行うことにより、基板表面に対して斜めの側壁を有し、四角錐の溝313を形成することもできる（図42（a））。図42（b）は、図42（a）のB-B'断面図である。ここで、 $\alpha = \text{約} 54.70^\circ$ となる。この後、図41に示した例と同様、シリコン基板312の上面表面を酸化することにより、流路の底部に捕捉部300を形成することができる（不図示）。

#### 【0105】

##### 【実施例】

（実施例）

図6および図7を参照して説明したのと同様に、図1および図4に示した分離装置100を作成した。図33は、電子顕微鏡写真による本発明の分離装置100の分離用流路112の上面図を示す。ここで、間隔pは約700nm、間隔qは約2 $\mu$ m、間隔rは約1.2 $\mu$ mである。このように構成された分離用流路112を含む分離装置100を用いて、分子量マーカーの分離を行った。分子量マ

ーカーとしては、Lambda DNA-Hind III Digest (タカラバイオ株式会社製) および phiX-174 RF DNA-Hae III Digest (タカラバイオ株式会社製) を用いた。Lambda DNA-Hind III Digest および phiX-174 RF DNA-Hae III Digest は、それぞれ、図 3 4 (a) および図 3 4 (b) に示すフラグメントを有する。

#### 【0106】

図 3 5 は、分子量マーカーとして Lambda DNA-Hind III Digest を用いた場合の分離結果を示す。図 3 5 (b) は、図 3 5 (a) のデータをスムージングしたものである。図 3 5 (b) に示すように、23 kbp、9.4 kbp、6.6 kbp、4.4 kbp、2.3 kbp 以下のピークが検出された。

#### 【0107】

図 3 6 は、分子量マーカーとして phiX-174 RF DNA-Hae III Digest を用いた場合の分離結果を示す。図 3 6 (b) は、図 3 6 (a) のデータをスムージングしたものである。図 3 6 (b) に示すように、1.4 kbp、1.1 kbp、872 bp、603 bp、310 bp 以下のピークが検出された。

#### 【0108】

(参照例)

また、参照例として、図 3 7 に示すような複数の柱状体を有する分離用流路を含む分離装置を用いて Lambda DNA-Hind III Digest および phiX-174 RF DNA-Hae III Digest の分離を行った。ここで、間隔  $h$  は約  $1.1 \mu\text{m}$ 、間隔  $i$  は約  $400 \text{ nm}$  である。この参照例では、複数の柱状体が等間隔で配置されている。

#### 【0109】

図 3 8 は、分子量マーカーとして Lambda DNA-Hind III Digest を用いた場合の分離結果を示す。図 3 8 (b) は、図 3 8 (a) のデータをスムージングしたものである。図 3 8 (b) に示すように、23 kbp、9.4 kbp～6.6 kbp、4.4 kbp、2.3 kbp 以下のピークが検出された。

#### 【0110】

図 3 9 は、分子量マーカーとして phiX-174 RF DNA-Hae III Digest を用いた場合の分離結果を示す。図 3 9 (b) は、図 3 9 (a) のデータをスムージングしたものである。図 3 9 (b) に示すように、1.4 kbp～603 bp のピーク

クがブロードになり、分離されなかった。

#### 【0 1 1 1】

Lambda DNA-Hind III Digestを用いた実施例の図 3 5 および参照例の図 3 8 を比較すると、実施例の分離装置 1 0 0 では、2 3 k b p、9 . 4 k b p、6 . 6 k b p、4 . 4 k b p、2 . 3 k b p 以下のピークがきれいに分離したが、参照例の分離装置では 9 . 4 k b p、6 . 6 k b p のピークがブロードになり、分離されなかった。同様に phiX-174 RF DNA-Hae III Digest を用いた実施例の図 3 6 および参照例の図 3 9 を比較すると、実施例の分離装置 1 0 0 では、1 . 4 k b p、1 . 1 k b p、8 7 2 b p、6 0 3 b p、3 1 0 b p 以下のピークがきれいに分離したが、参照例の分離装置では 1 . 4 k b p ~ 6 0 3 b p のピークがブロードになり、分離されなかった。

#### 【0 1 1 2】

以上のように、実施例の分離装置 1 0 0 によれば、種々のサイズの分子を精度よく分離することができた。

#### 【0 1 1 3】

以上、本発明の実施の形態について説明したが、それぞれの実施の形態で用いた構成を任意に組み合わせることもできる。

#### 【0 1 1 4】

##### 【発明の効果】

本発明によれば、様々なサイズの物質を含む試料を優れた分解能で分離することができる。

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図 1】

実施の形態における分離装置の一例を示す図である。

##### 【図 2】

実施の形態の一例における液溜めの構造を説明するための図である。

##### 【図 3】

実施の形態の一例における液溜めの構造を説明するための図である。

##### 【図 4】

図 1 に示した分離用流路の構造を詳細に示した図である。

【図 5】

図 1 に示した分離用流路の構造を詳細に示した図である。

【図 6】

実施の形態の分離装置の製造方法を説明するための図である。

【図 7】

実施の形態の分離装置の製造方法を説明するための図である。

【図 8】

実施の形態の分離装置の他の製造方法を説明するための図である。

【図 9】

実施の形態の分離装置の他の製造方法を説明するための図である。

【図 10】

実施の形態の分離装置の他の製造方法を説明するための図である。

【図 11】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 12】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 13】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 14】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 15】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 16】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 17】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

【図 18】

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。



**【図 19】**

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

**【図 20】**

実施の形態の分離用流路の変形例を示す図である。

**【図 21】**

実施の形態における分離用流路の構造を詳細に示す上面図である。

**【図 22】**

実施の形態における分離用流路の構造を詳細に示す上面図である。

**【図 23】**

実施の形態における分離用流路の構造を詳細に示す上面図である。

**【図 24】**

実施の形態における分離用流路の構造を詳細に示す上面図である。

**【図 25】**

実施の形態における分離用流路の構造を詳細に示す上面図である。

**【図 26】**

実施の形態における分離装置の一例を示す上面図である。

**【図 27】**

分離装置を含む分析システムの構成を示す図である。

**【図 28】**

分離装置を含む分析システムの構成を示す図である。

**【図 29】**

分離装置を含む分析システムの構成を示す図である。

**【図 30】**

分離装置を含む分析システムの構成を示す図である。

**【図 31】**

本発明の分離装置の一例を示す図である。

**【図 32】**

本発明の分離装置に用いるジョイントの具体的な構造を示す図である。

**【図 33】**

電子顕微鏡写真による実施例の分離用流路の上面図を示す図である。

【図 3 4】

実施例で用いた試料のフラグメントを示す図である。

【図 3 5】

実施例における試料の分離結果を示す図である。

【図 3 6】

実施例における試料の分離結果を示す図である。

【図 3 7】

電子顕微鏡写真による参照例の分離用流路の上面図を示す図である。

【図 3 8】

参照例における試料の分離結果を示す図である。

【図 3 9】

参照例における試料の分離結果を示す図である。

【図 4 0】

分離装置を含む分析システムの構成を示す図である。

【図 4 1】

捕捉部が流路の底部に形成された構成を示す図である。

【図 4 2】

捕捉部が流路の底部に形成された構成を示す図である。

【符号の説明】

- 1 サンプル溜め
- 2 投入用ポンプ
- 3 定速注入装置
- 4 電磁弁
- 5 電磁弁
- 6 廃液溜め
- 7 液溜め
- 8 分離用ポンプ
- 9 定速注入装置

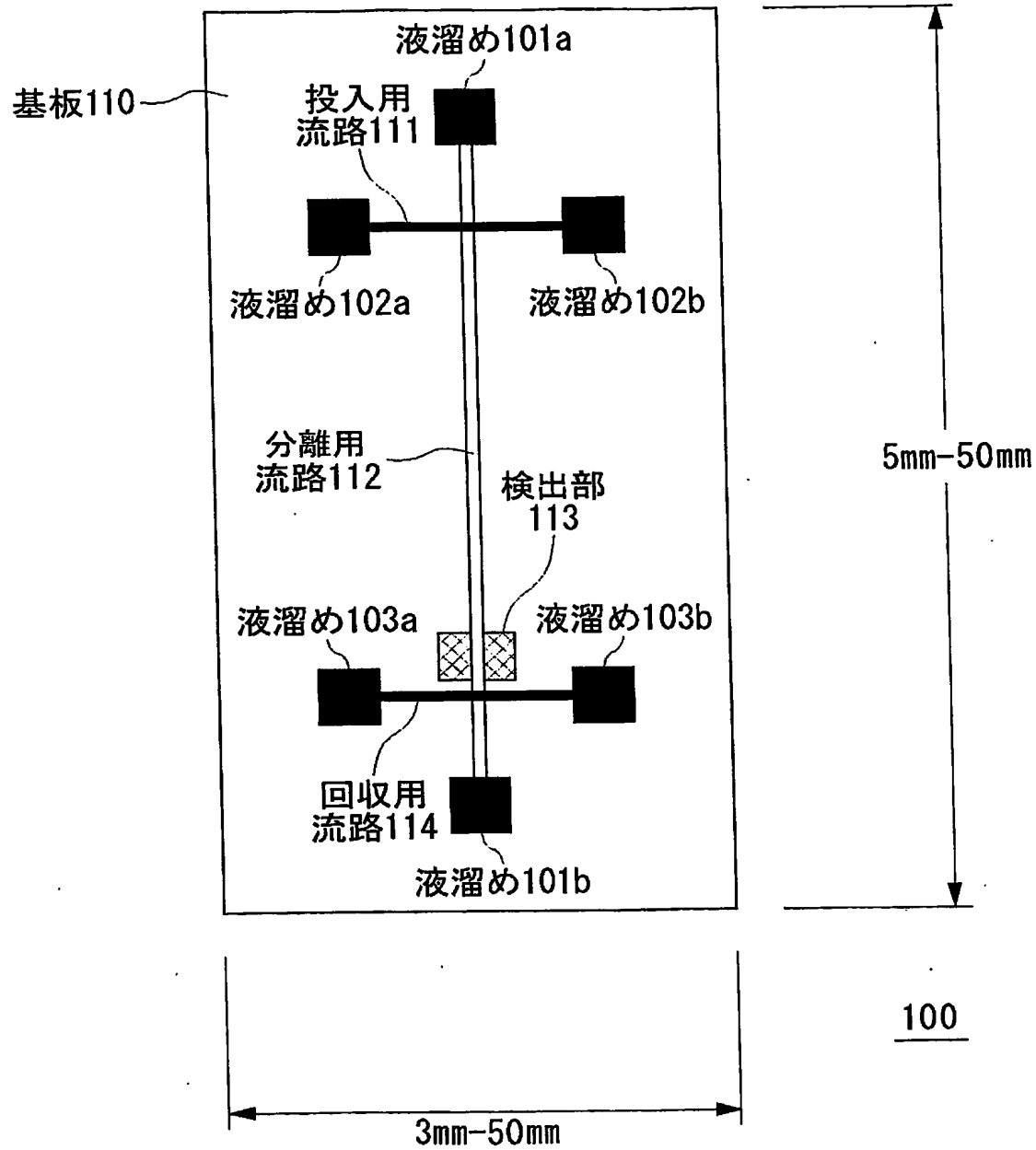
- 10 電磁弁
- 11 電磁弁
- 12 オートサンプラー
- 13、14、15、16 チューブ
- 19 投入用流路
- 20 分離用流路
- 21 制御ユニット
- 100 分離装置
  - 101 a、b 液溜め
  - 102 a、b 液溜め
  - 103 a、b 液溜め
  - 106 金型
  - 110 基板
    - 111 投入用流路
    - 112 分離用流路
      - 112 a、112 b、112 c 分離用流路
    - 113 検出部
    - 114 回収用流路
      - 114 a、114 b、114 c 回収用流路
  - 120 基板
    - 129 a 流路壁
    - 129 b 流路壁
  - 160 樹脂膜
  - 201 シリコン基板
  - 202 シリコン酸化膜
  - 203 カリックスアレーン電子ビームネガレジスト
  - 204 パターニングされたレジスト
  - 211 酸化膜
- 300 捕捉部

301a 隔壁  
301b 隔壁  
302 柱状体  
302a、302b、302c 柱状体  
303 連通部  
304a 電極  
304b 電極  
310 酸化膜  
311 主流路  
312 シリコン基板  
313 溝  
401a、401b 液溜め  
402a、402b 液溜め  
403a、403b 液溜め  
404a、404b 液溜め  
405a、405b 液溜め  
406a、406b 液溜め  
707 多結晶シリコン膜  
708 酸化膜  
709 酸化膜  
900 レジスト

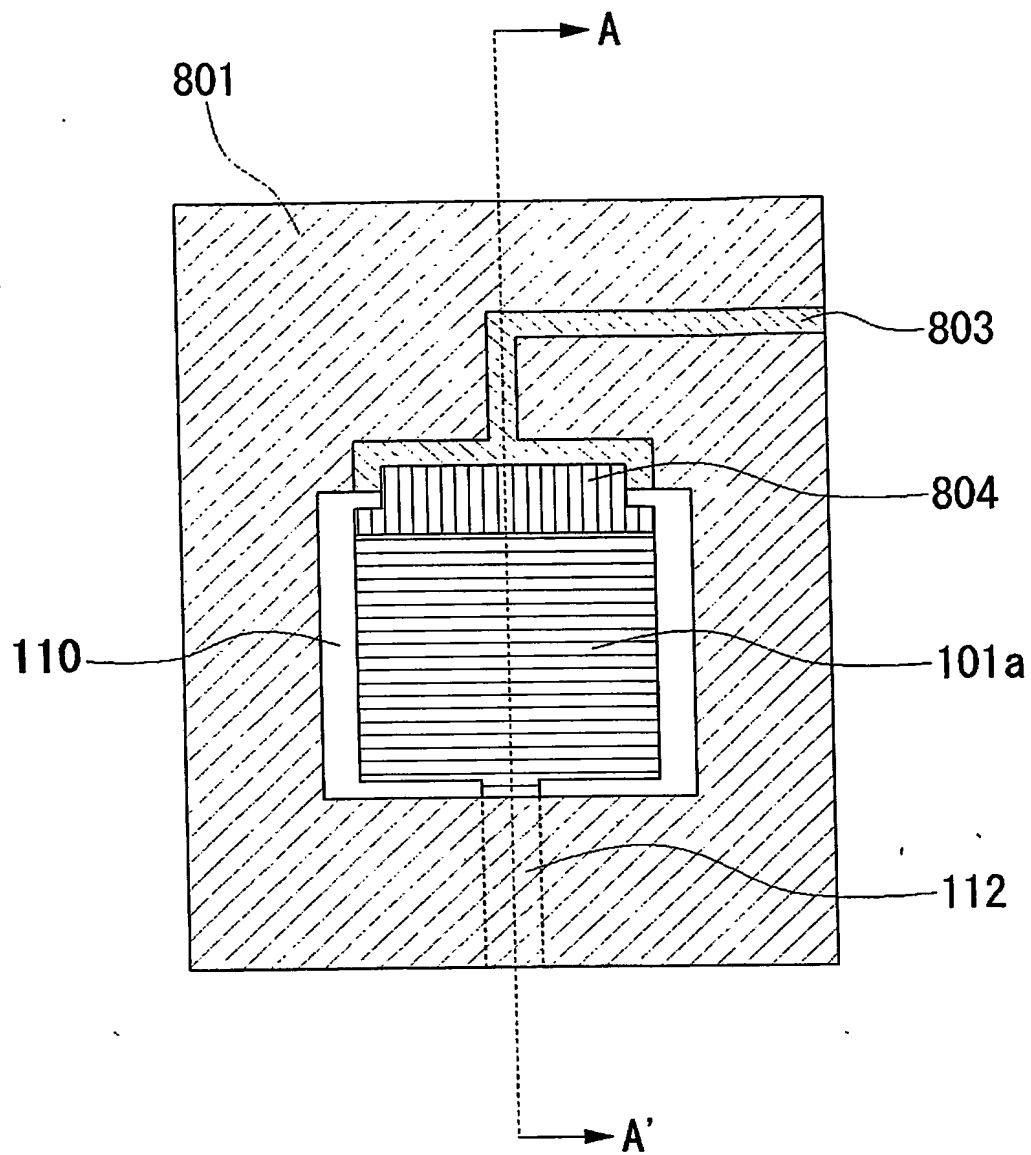
【書類名】

図面

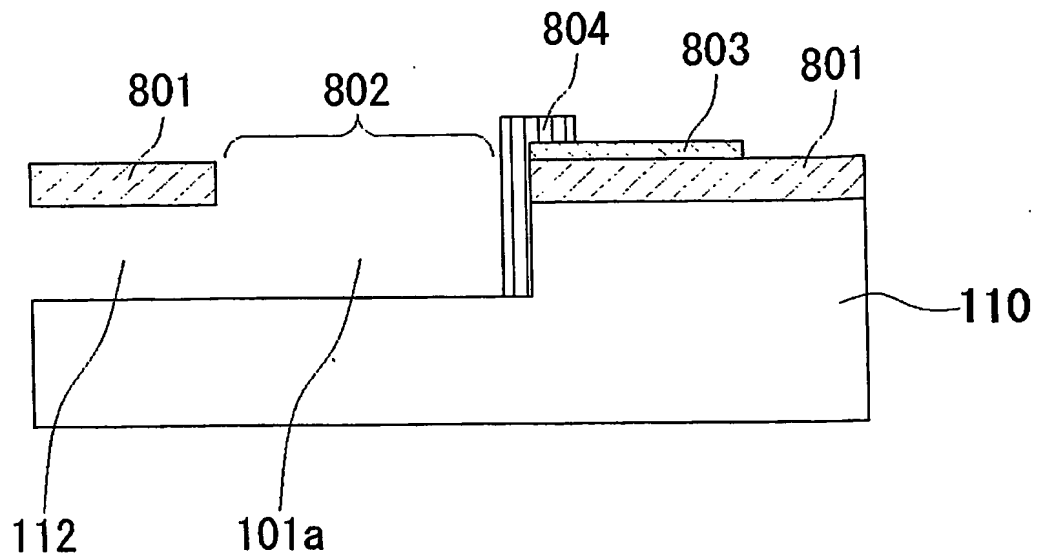
【図1】



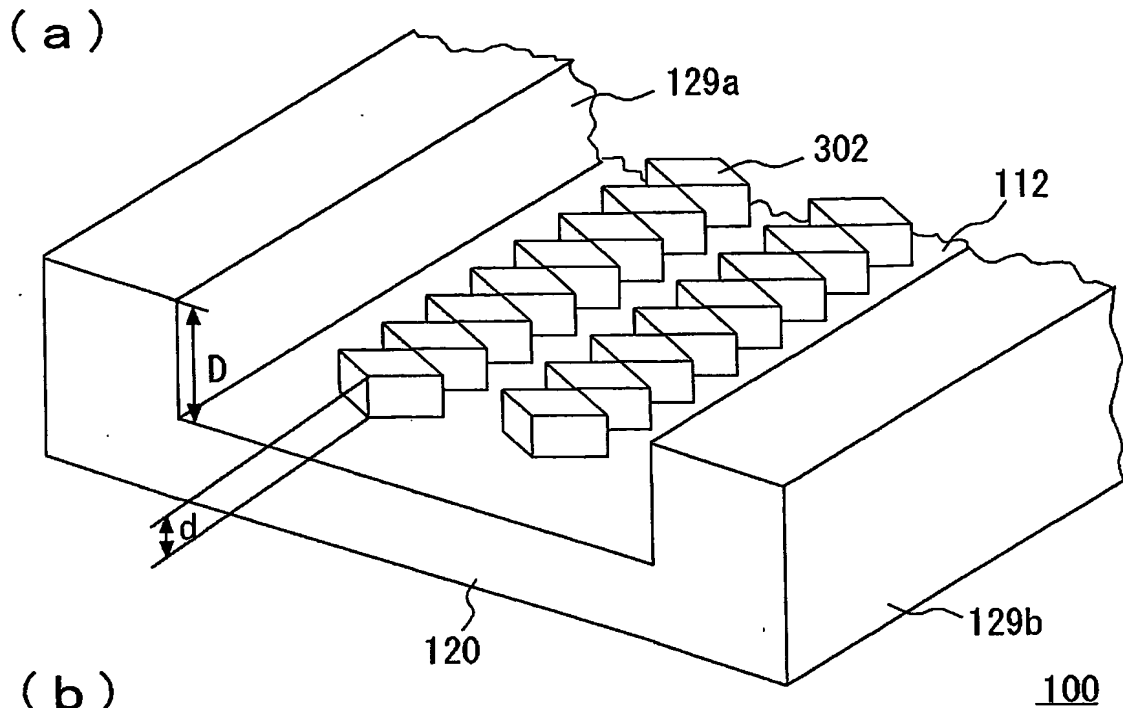
【図 2】



【図3】

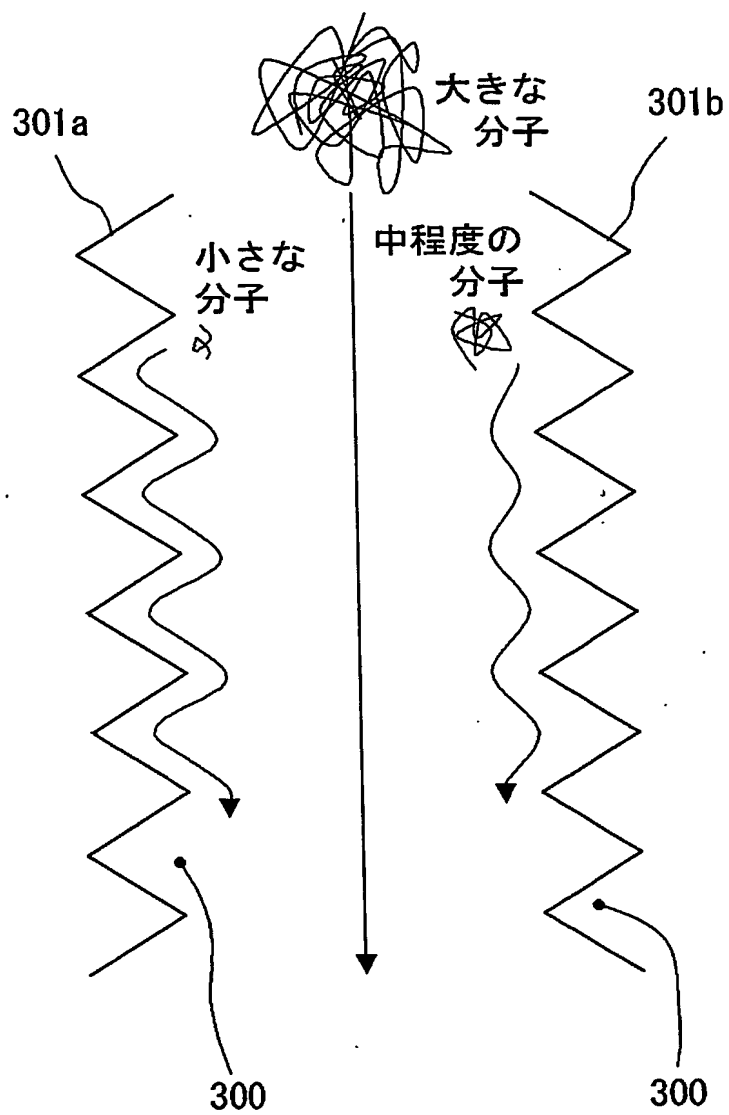


【図 4】

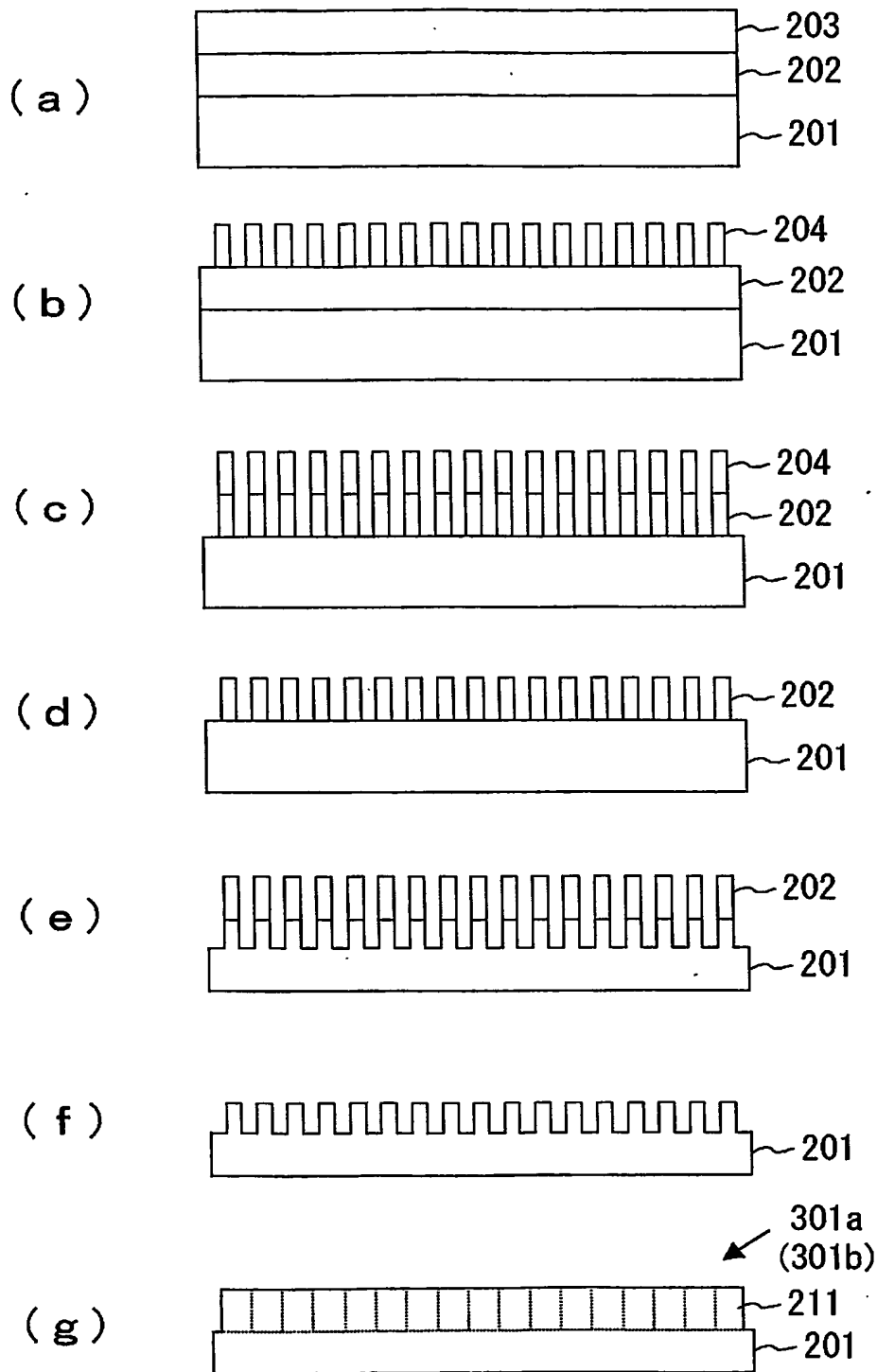




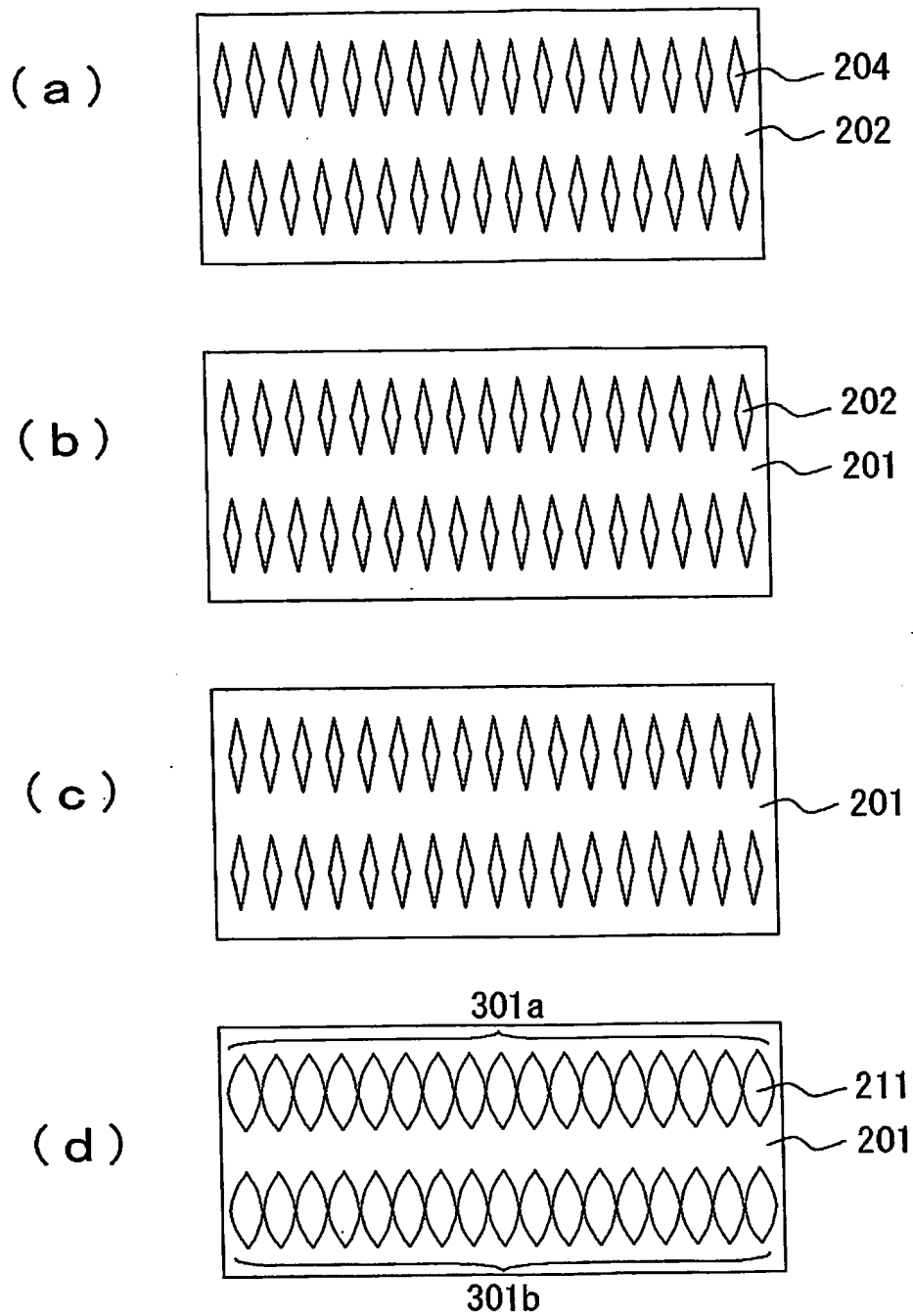
【図5】



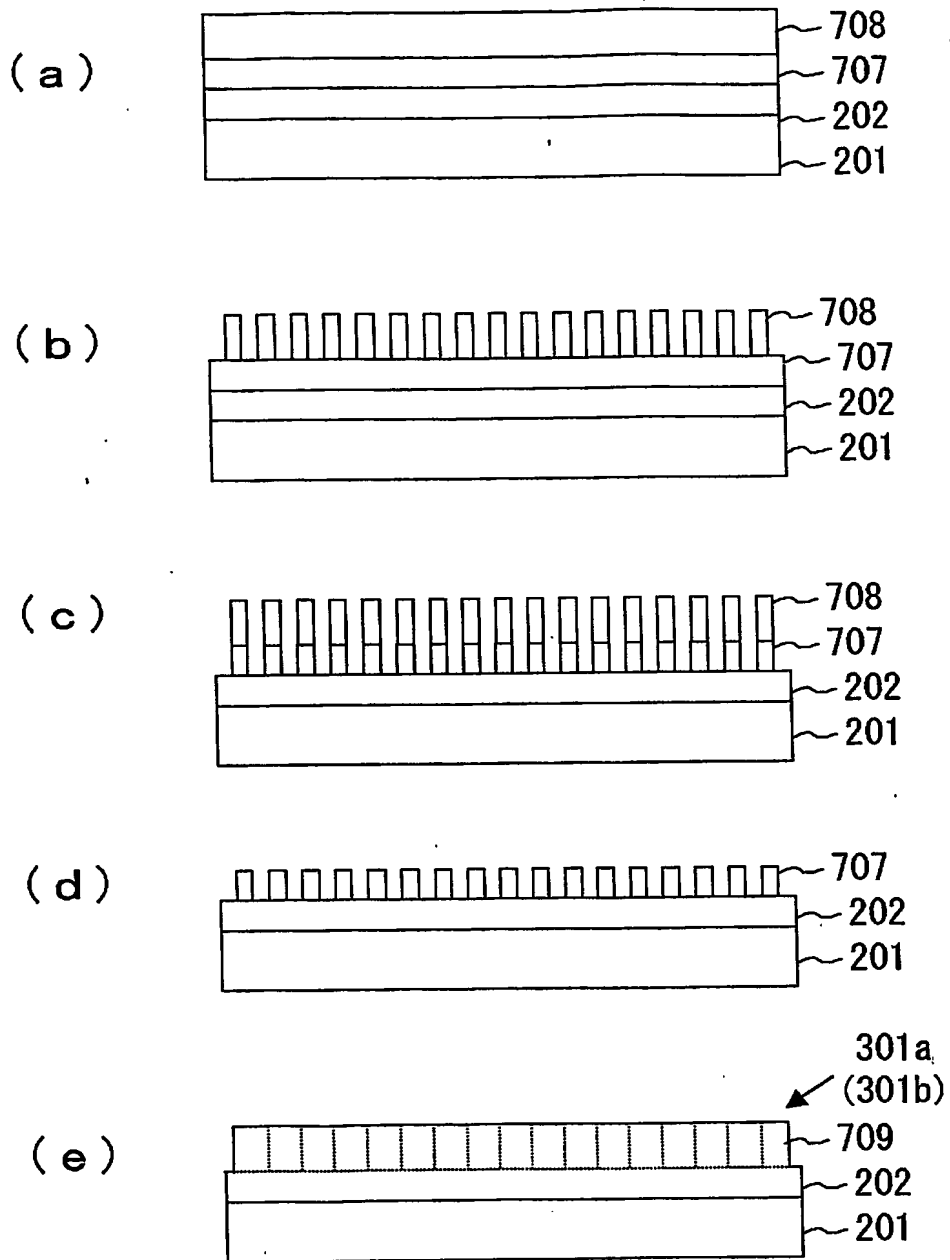
【図 6】



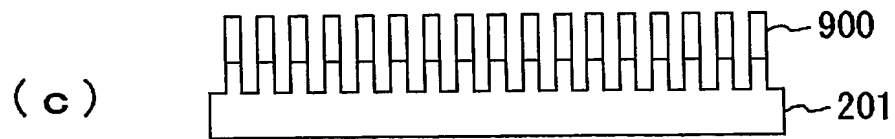
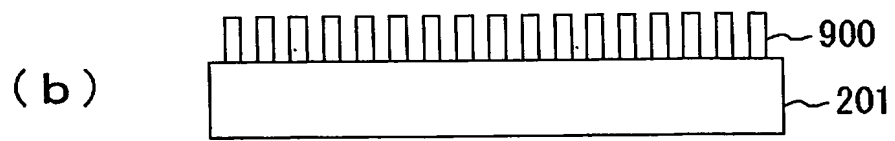
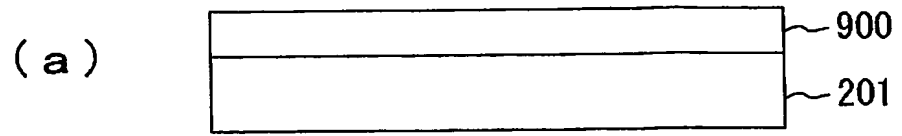
【図7】



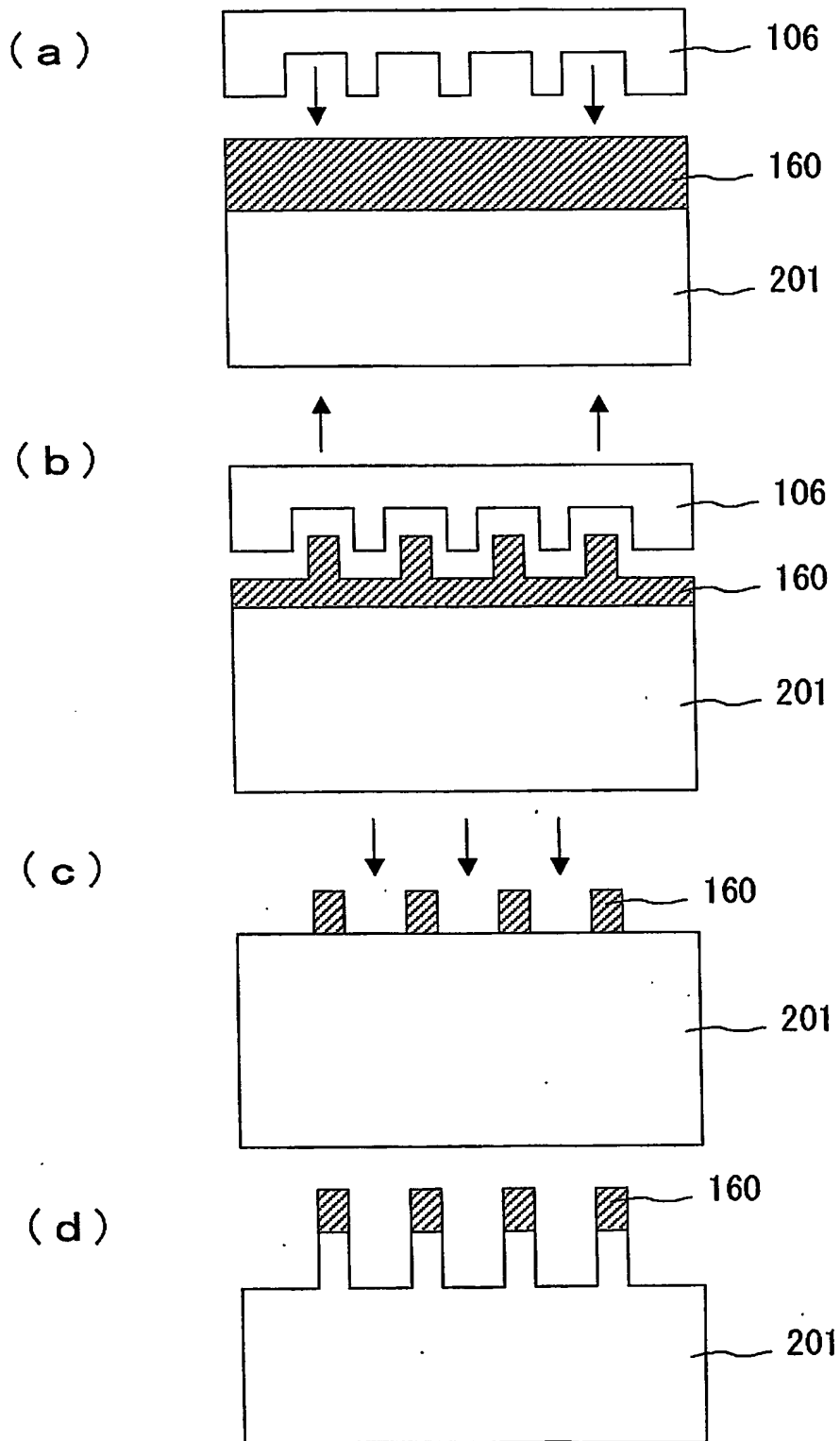
【図 8】



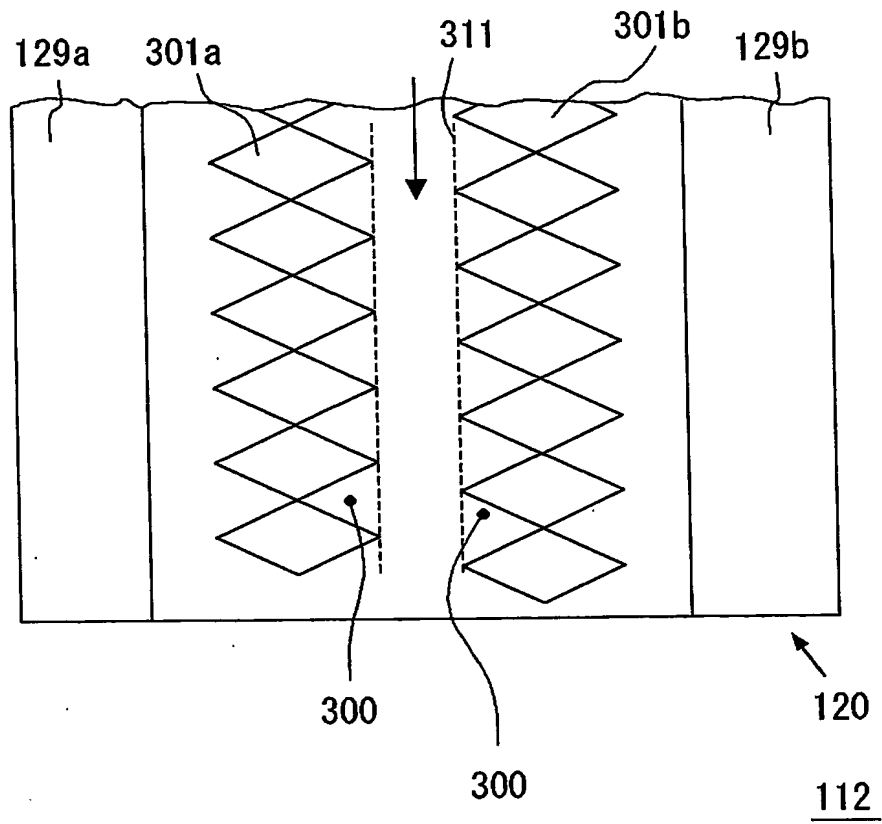
【図 9】



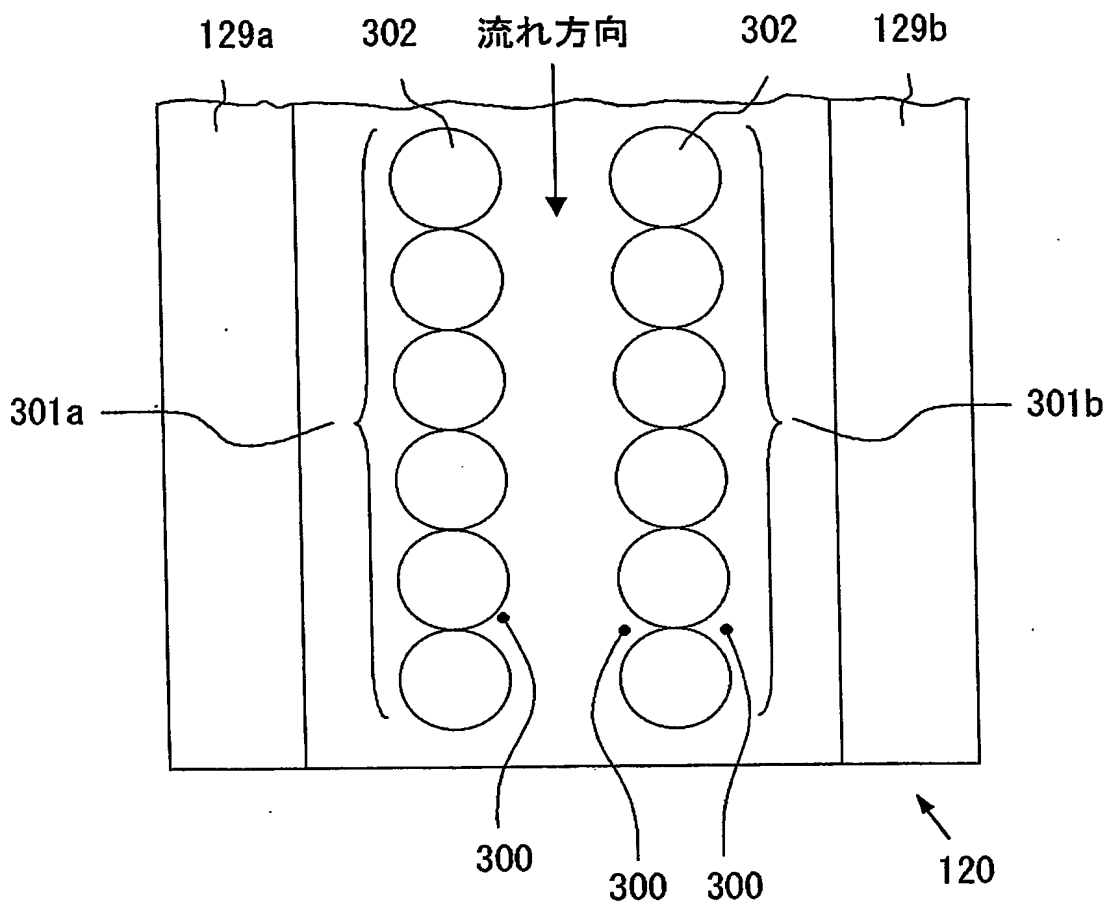
【図10】



【図 11】



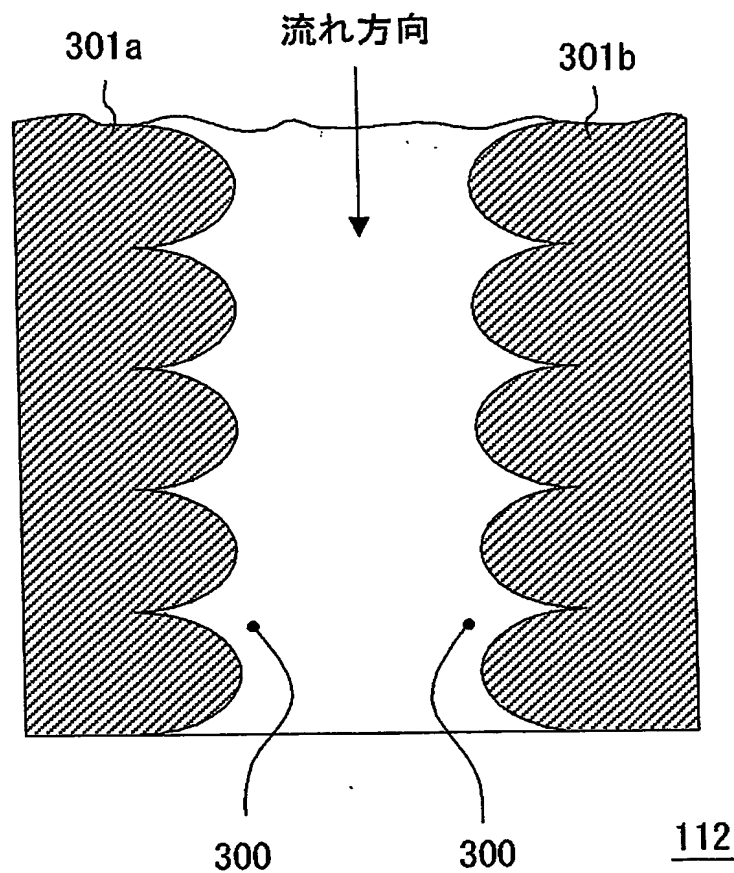
【図 12】



112

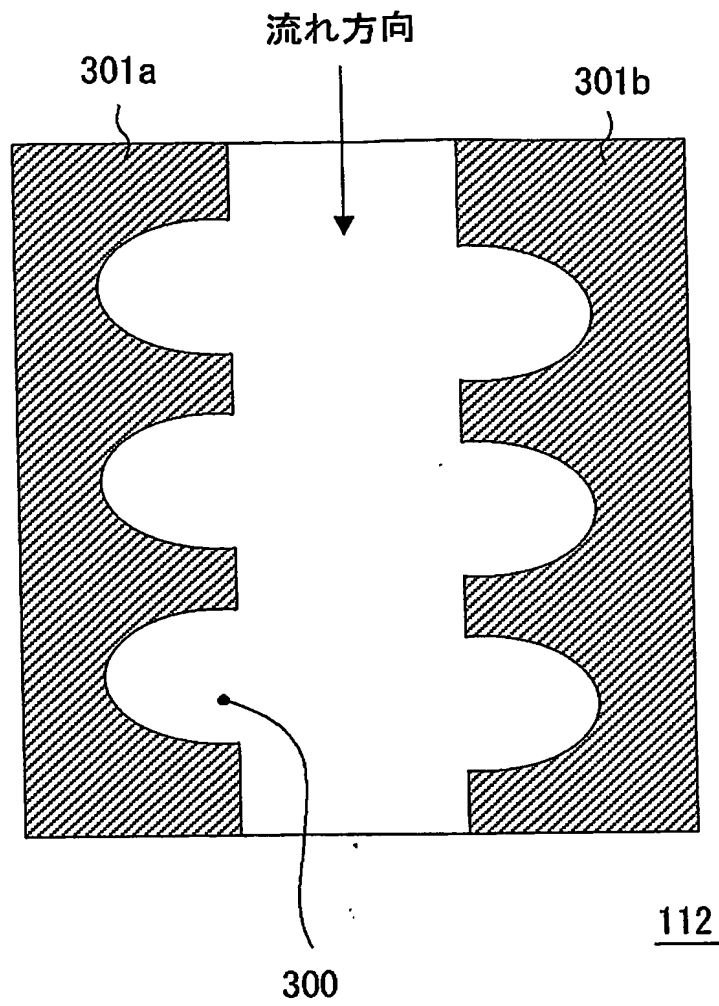


【図 13】

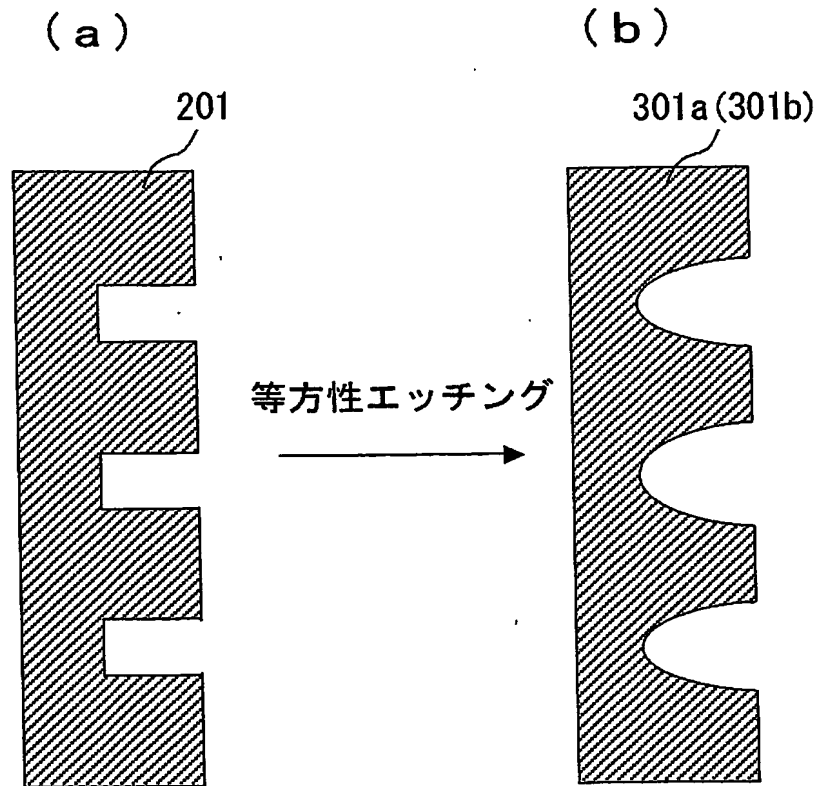


112

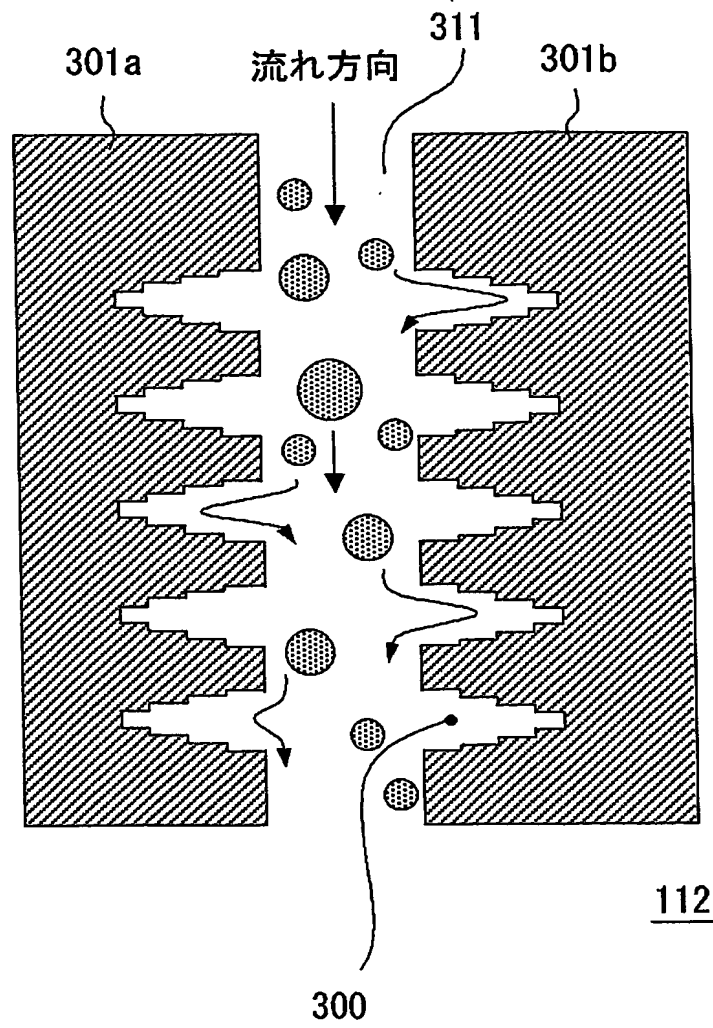
【図 14】



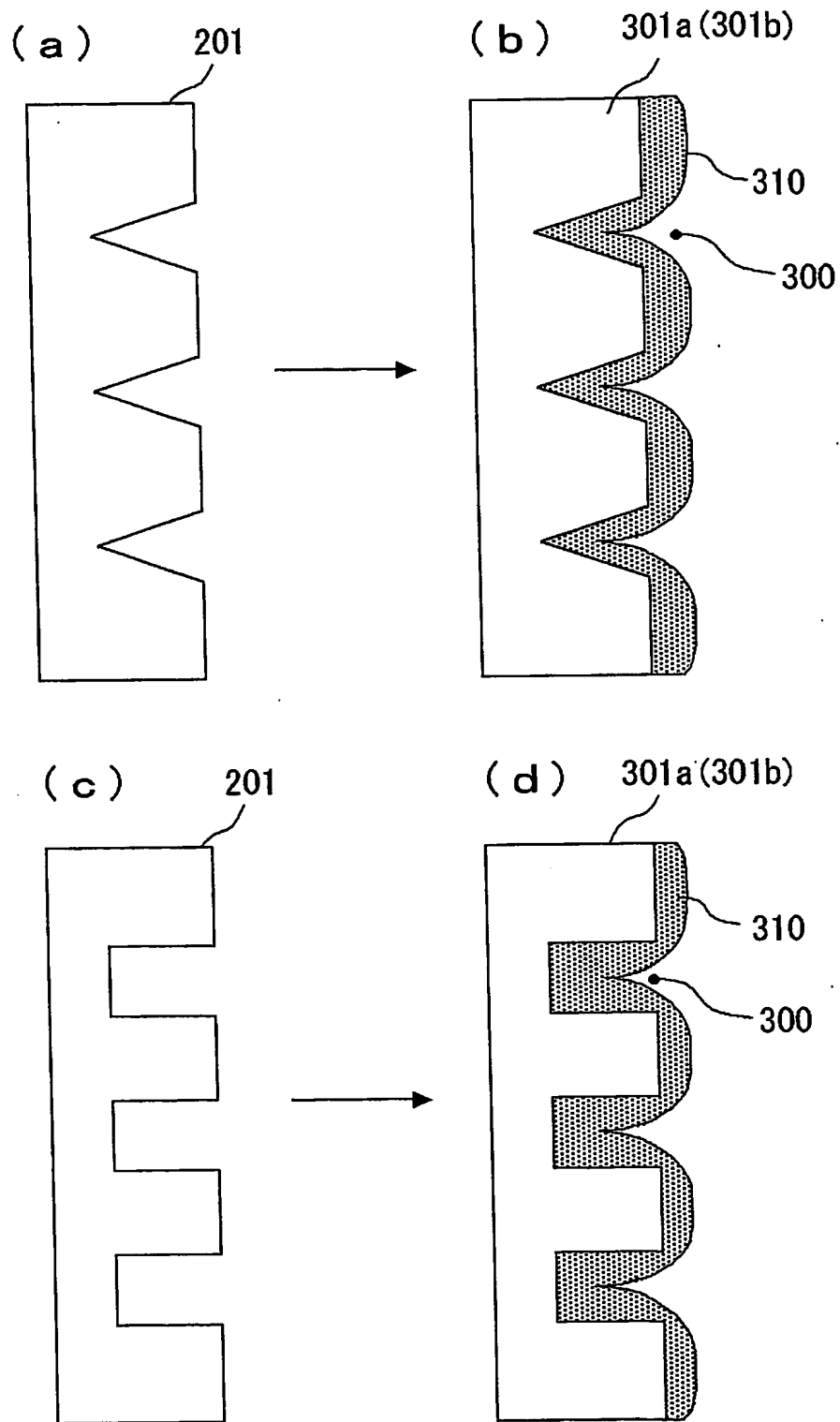
【図15】



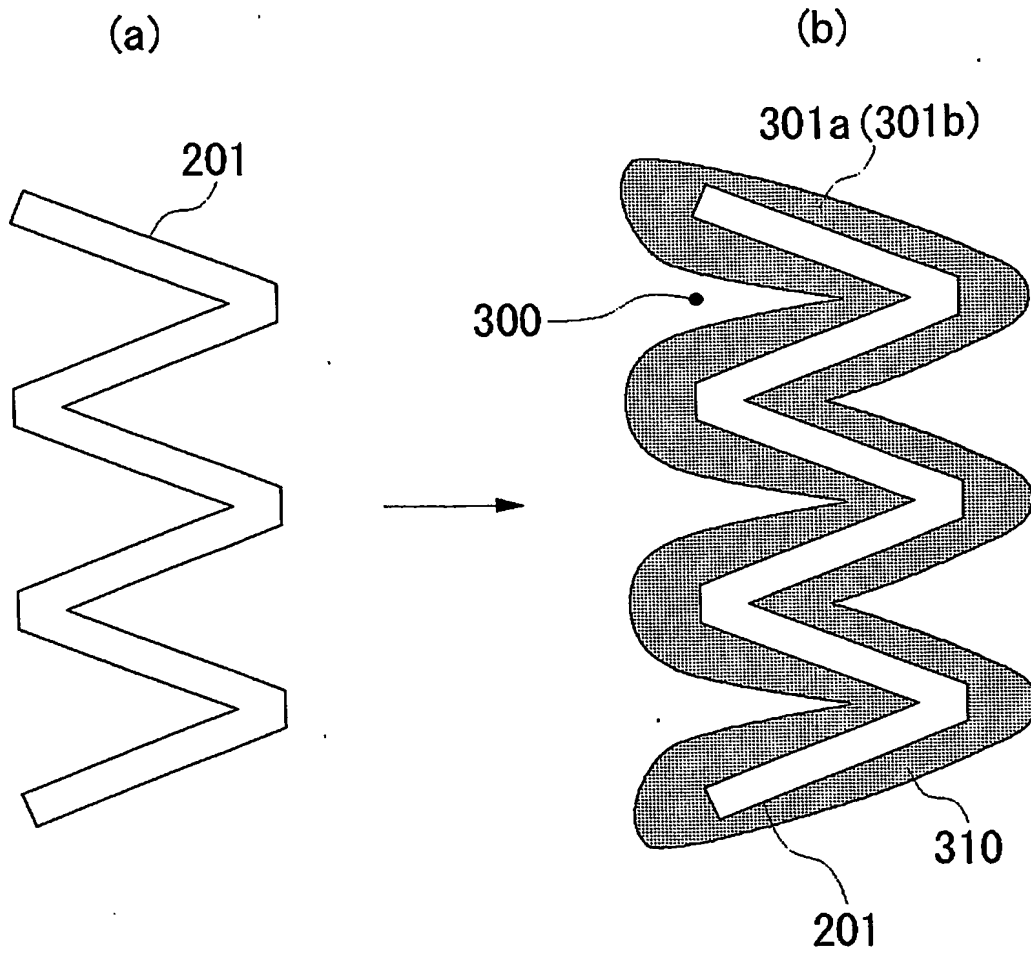
【図 16】



【図 17】

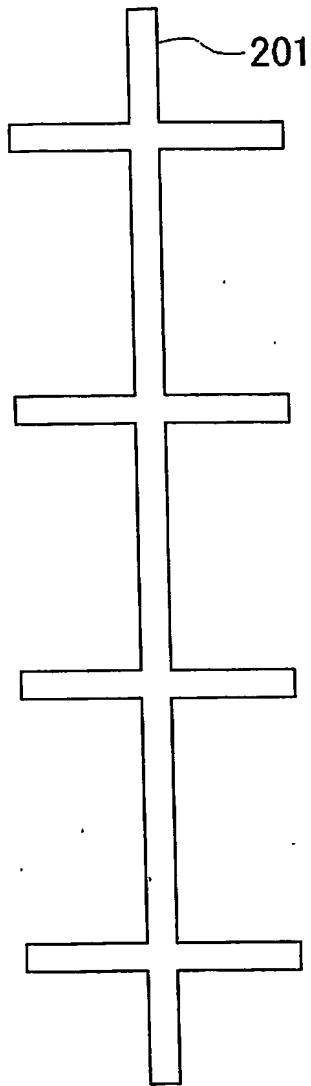


【図18】

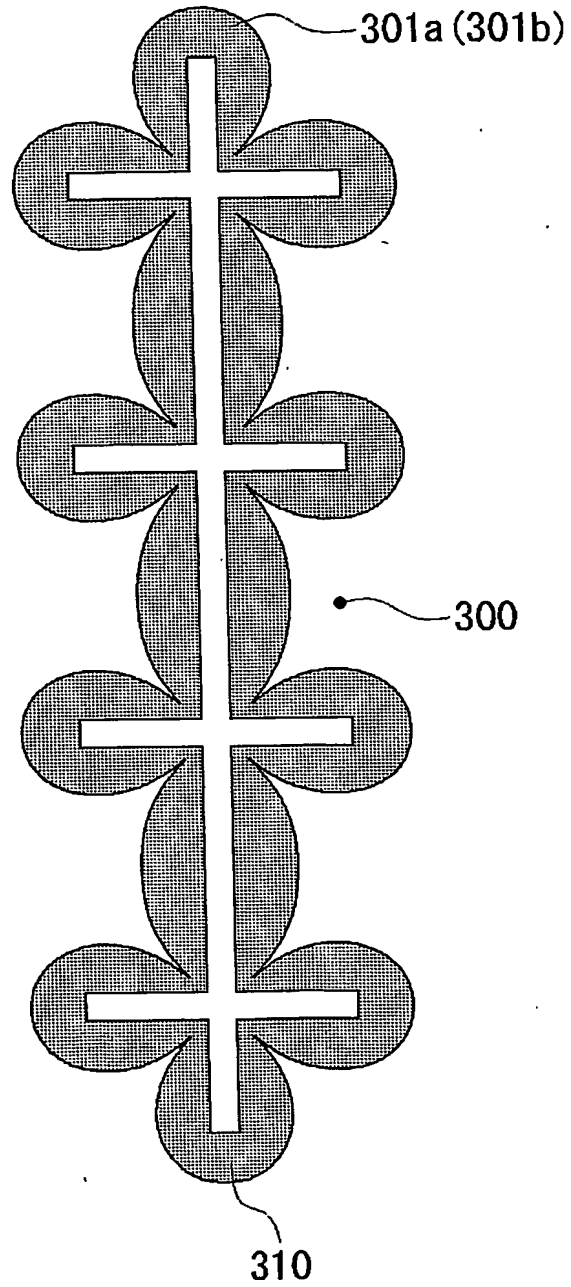


【図 19】

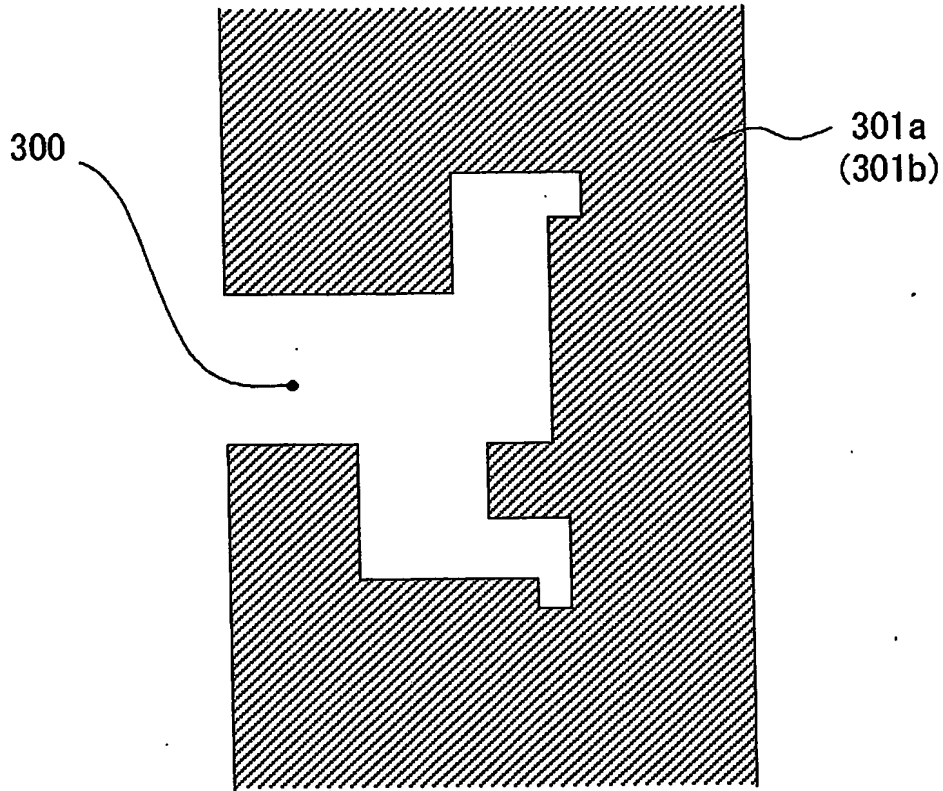
(a)



(b)

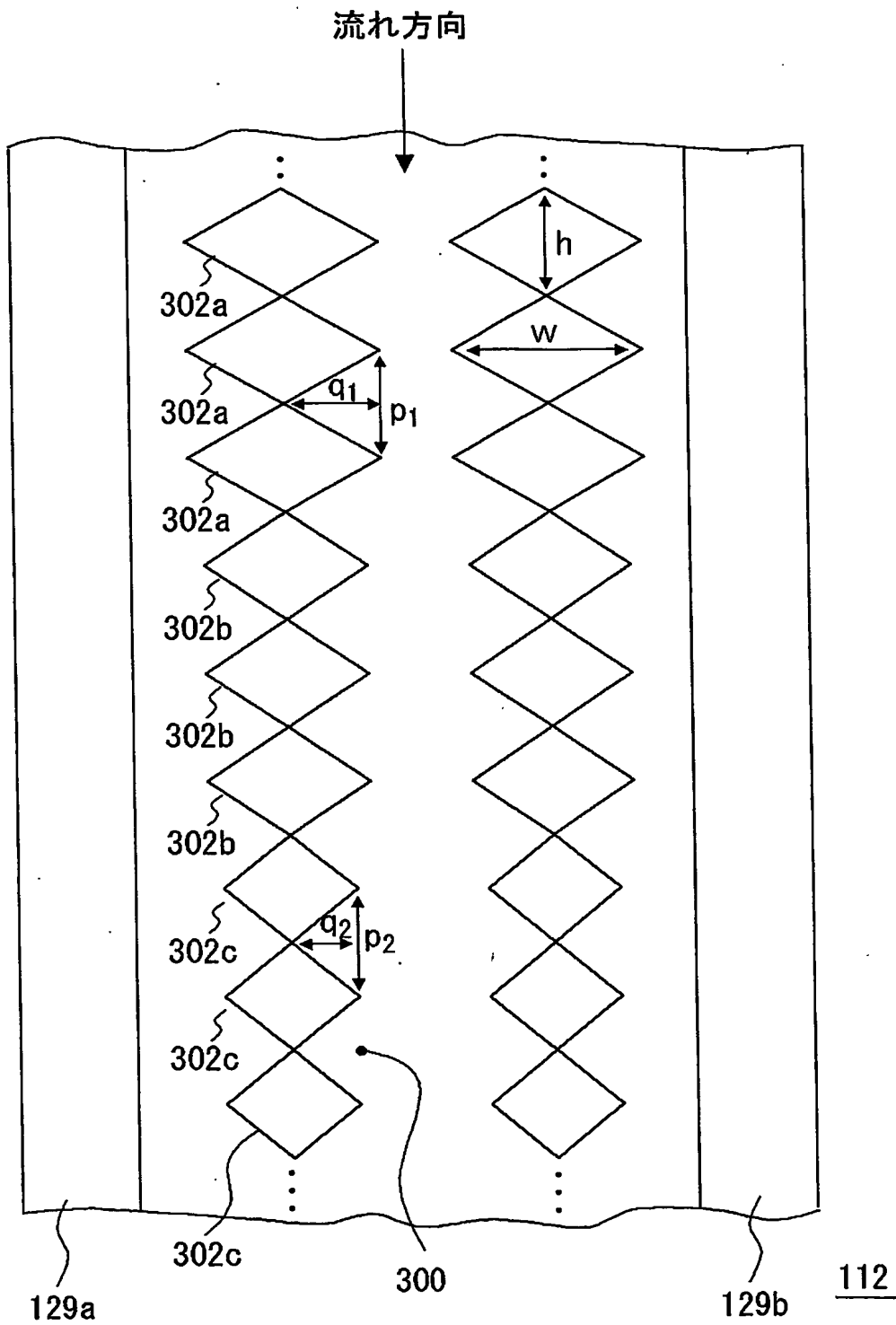


【図 2 0】

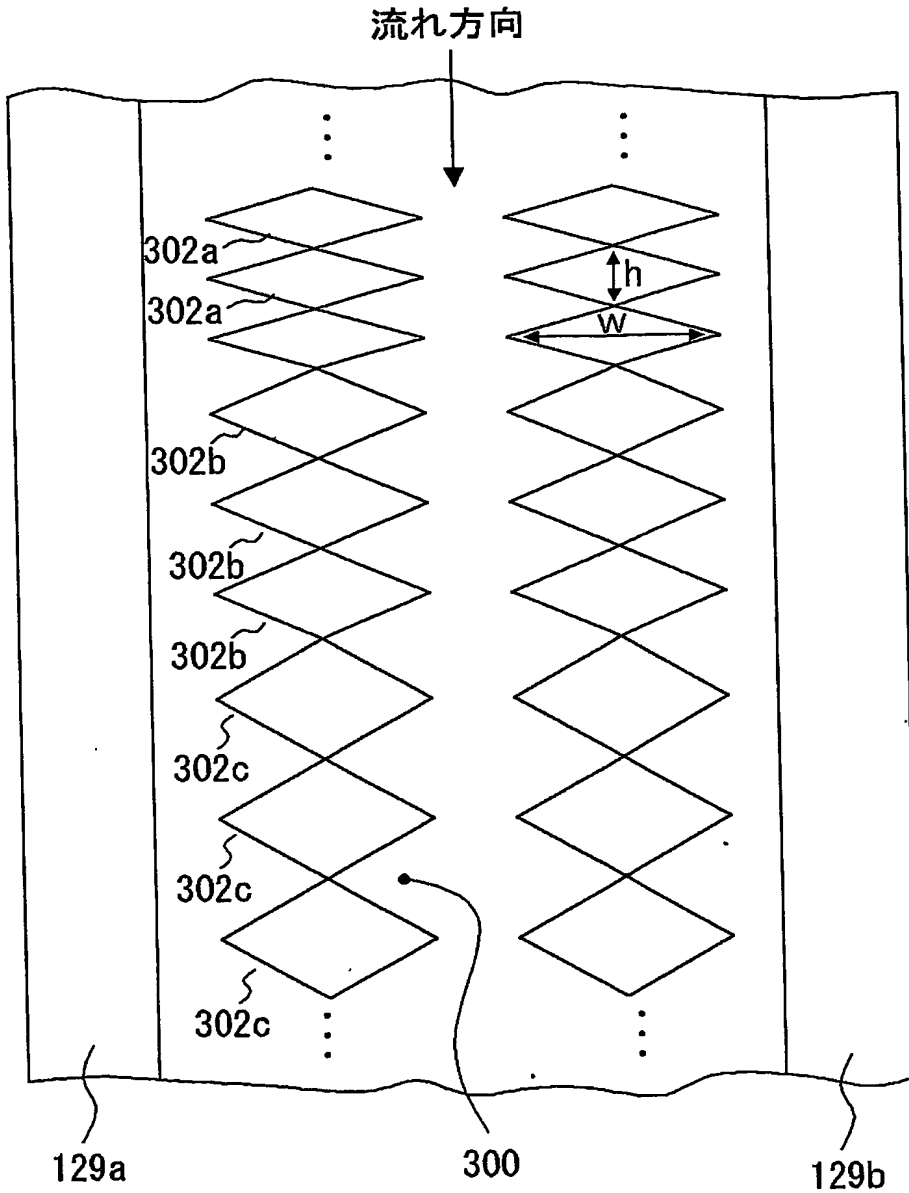




【図 21】

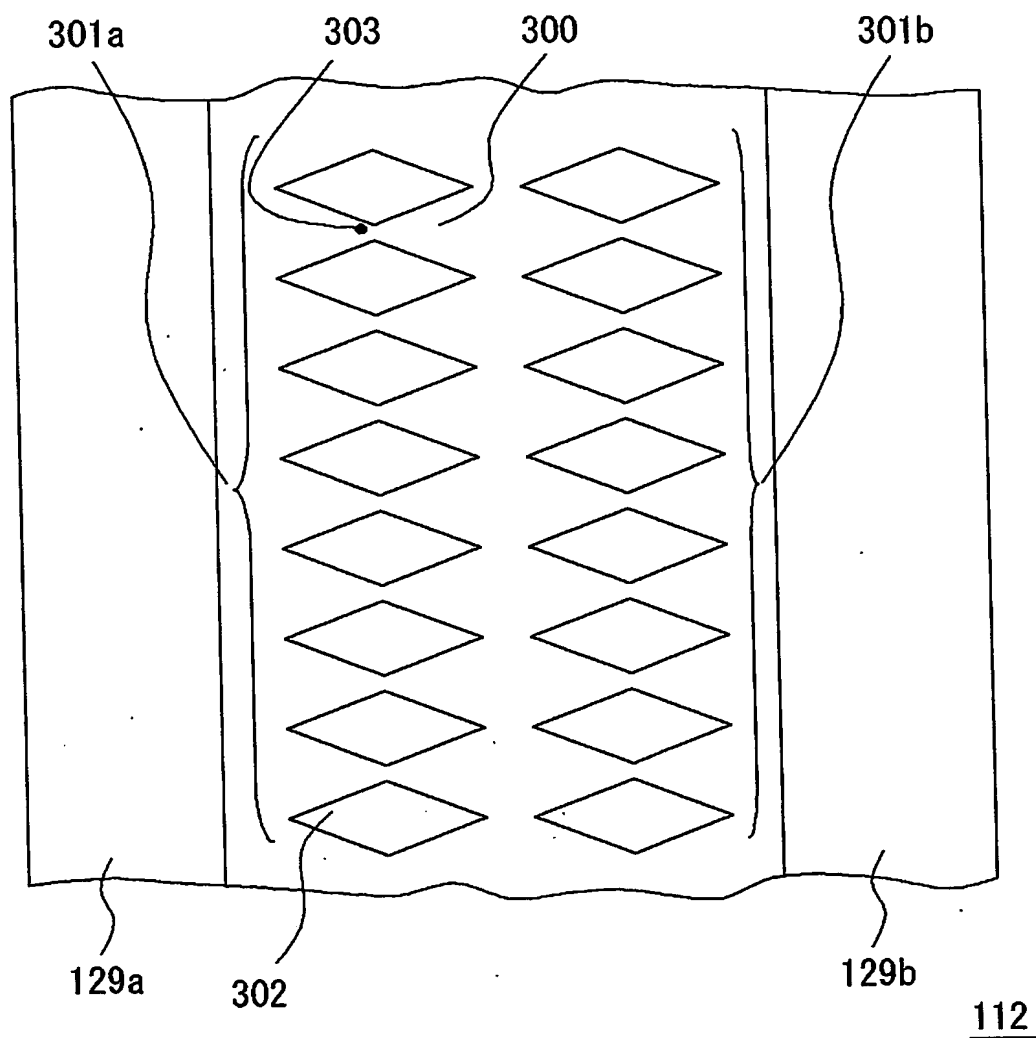


【図 22】

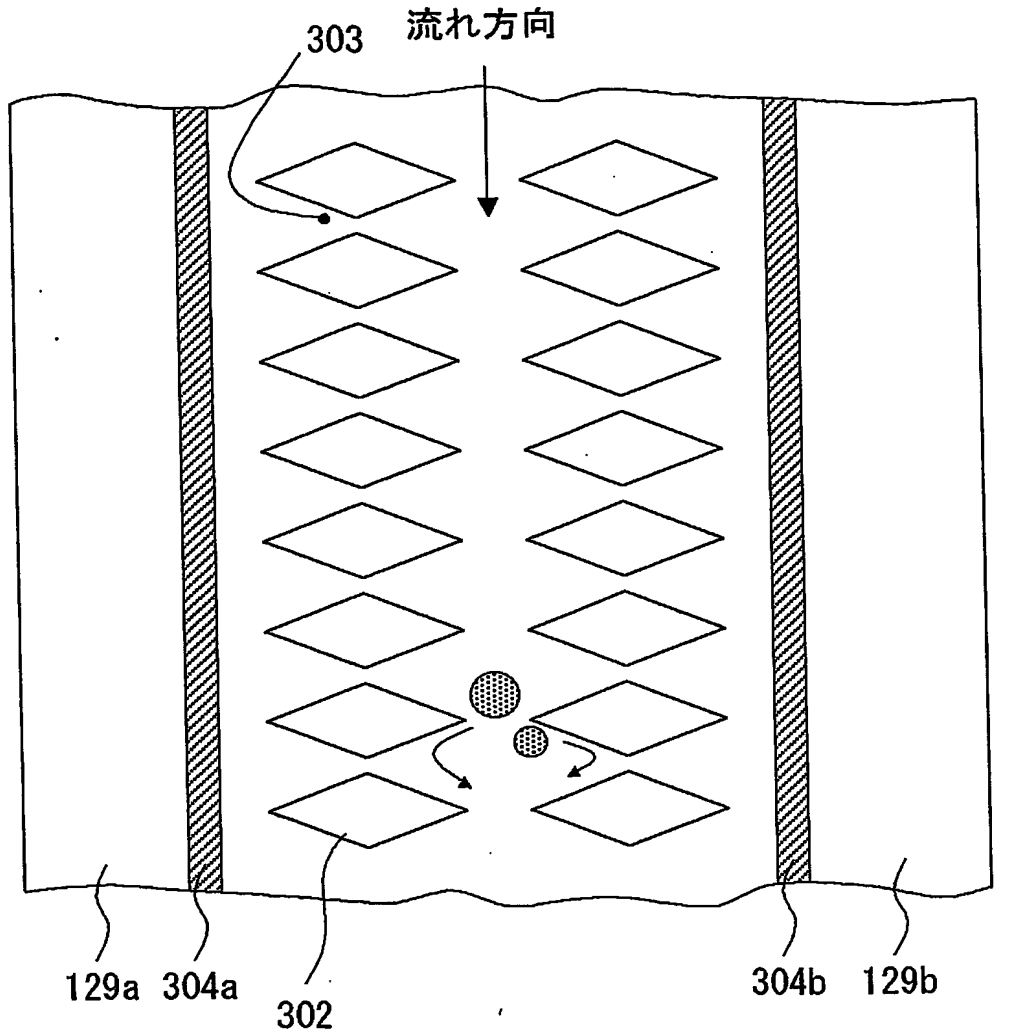


112

【図 23】

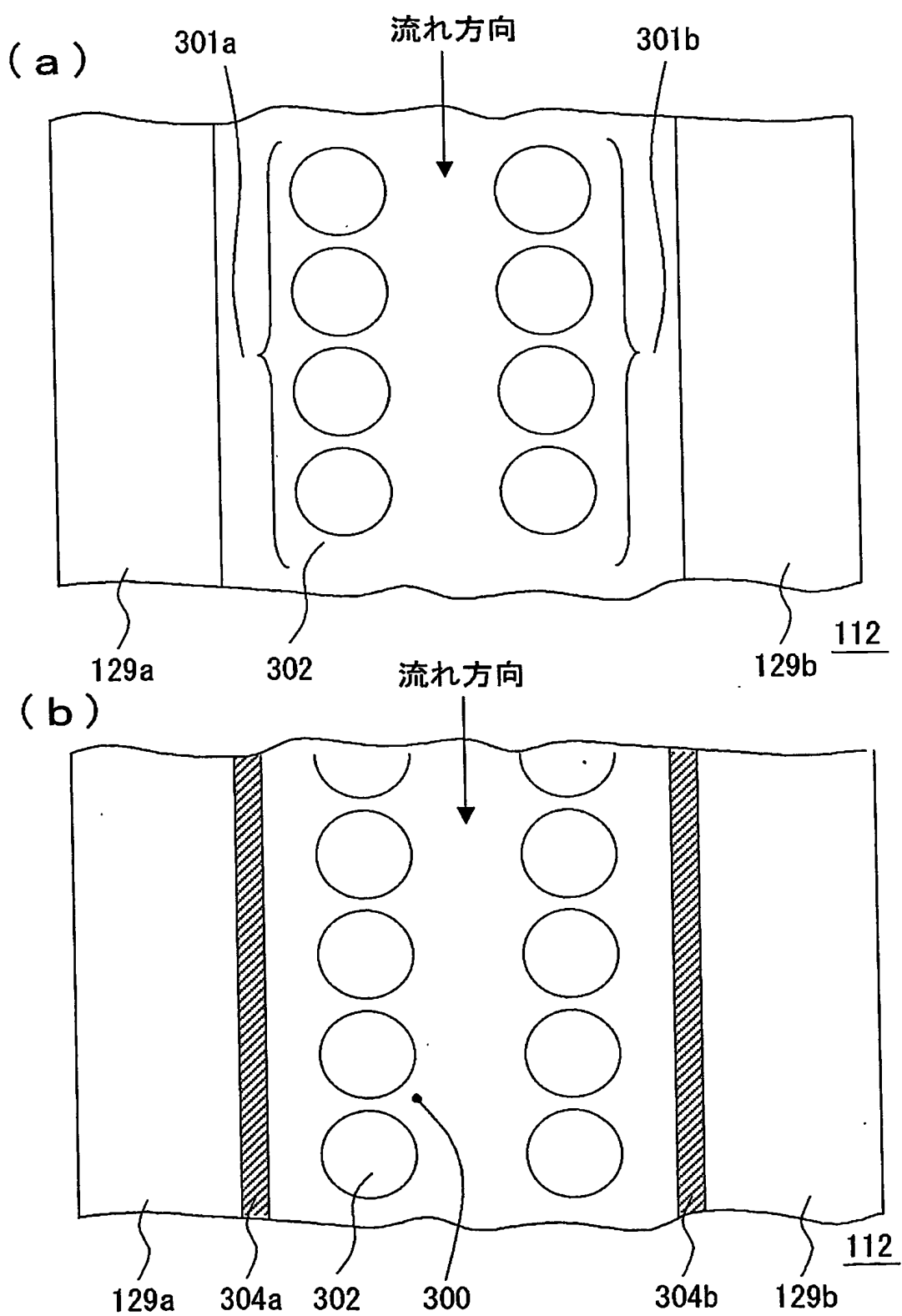


【図 24】

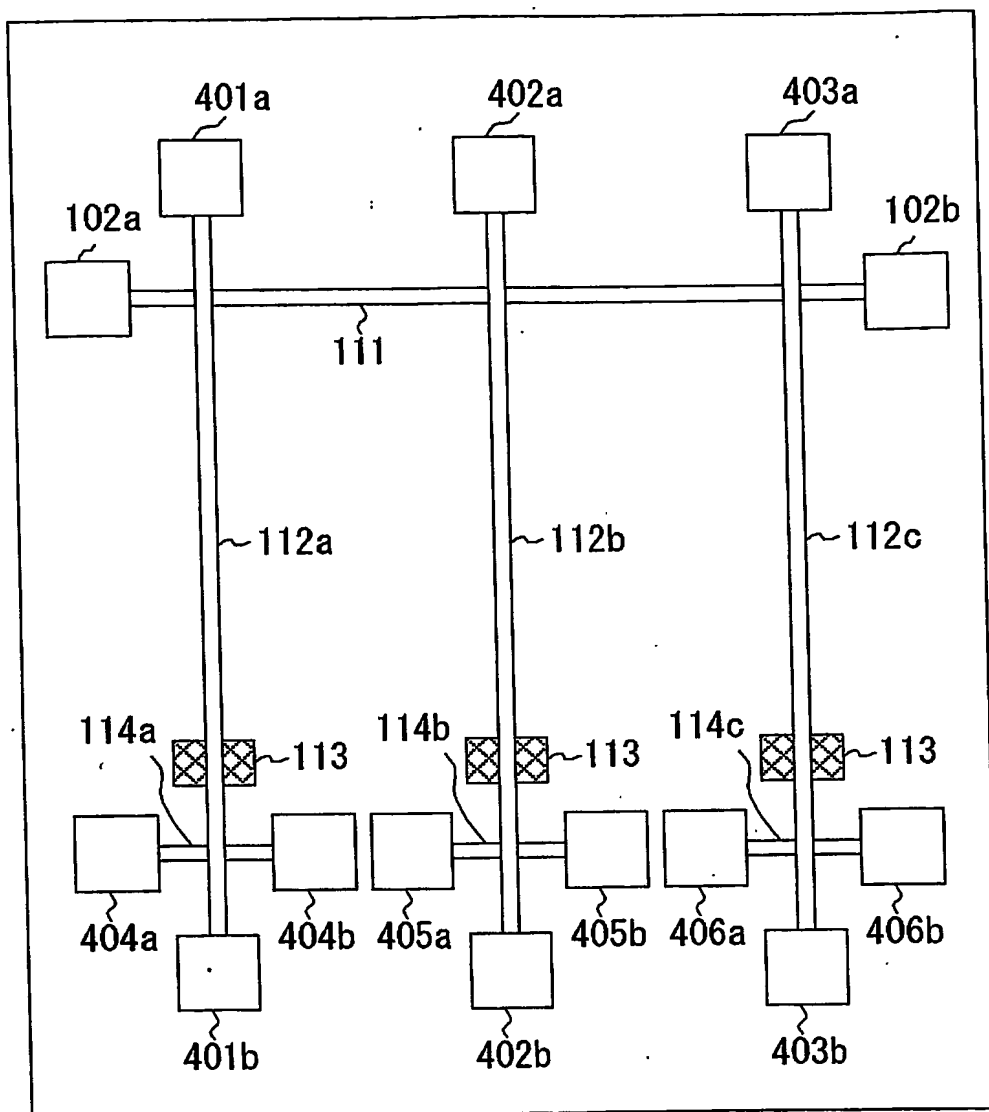


112

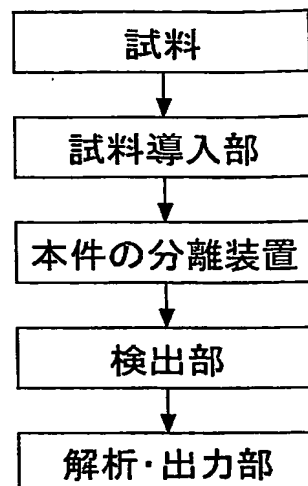
【図 25】



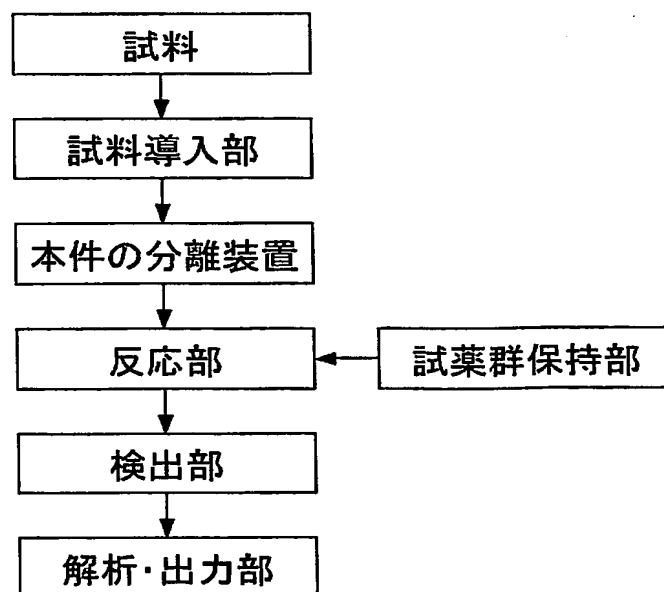
【図 26】

100

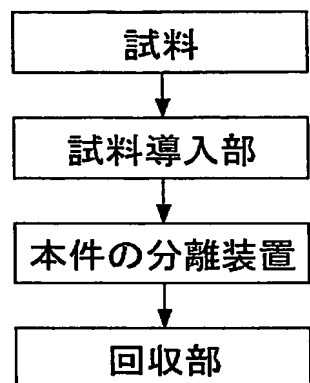
【図 27】



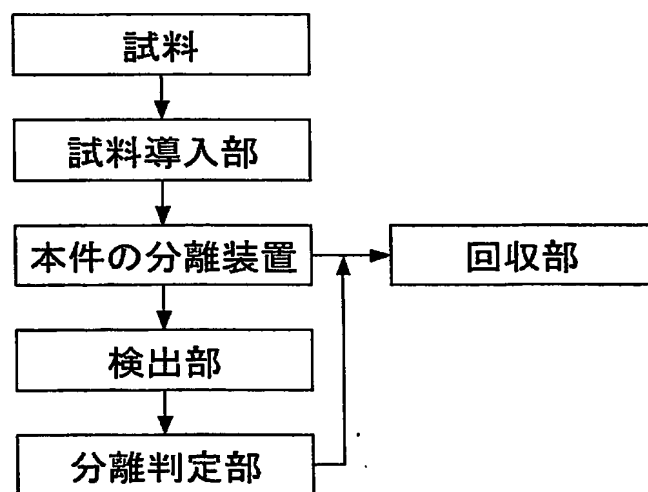
【図 28】



【図 29】

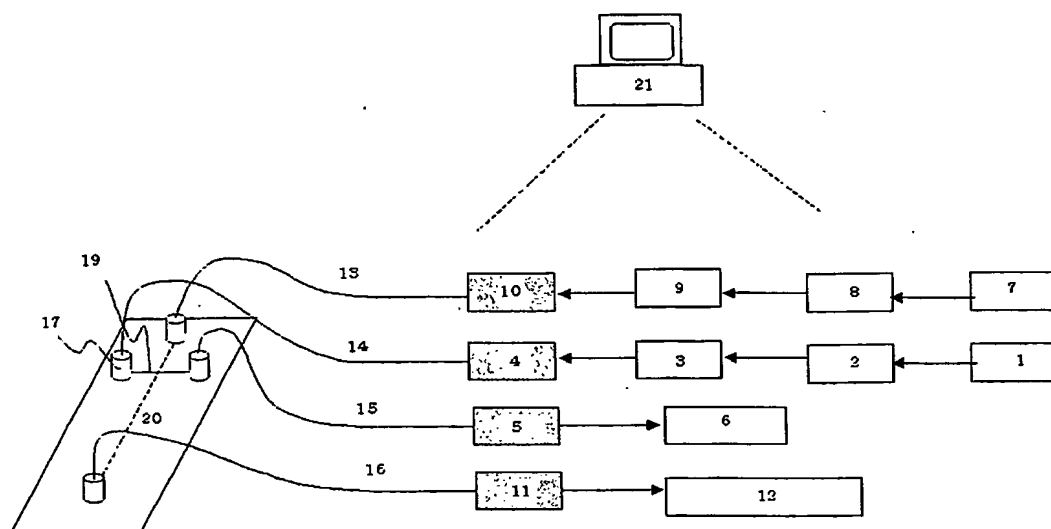


【図 30】



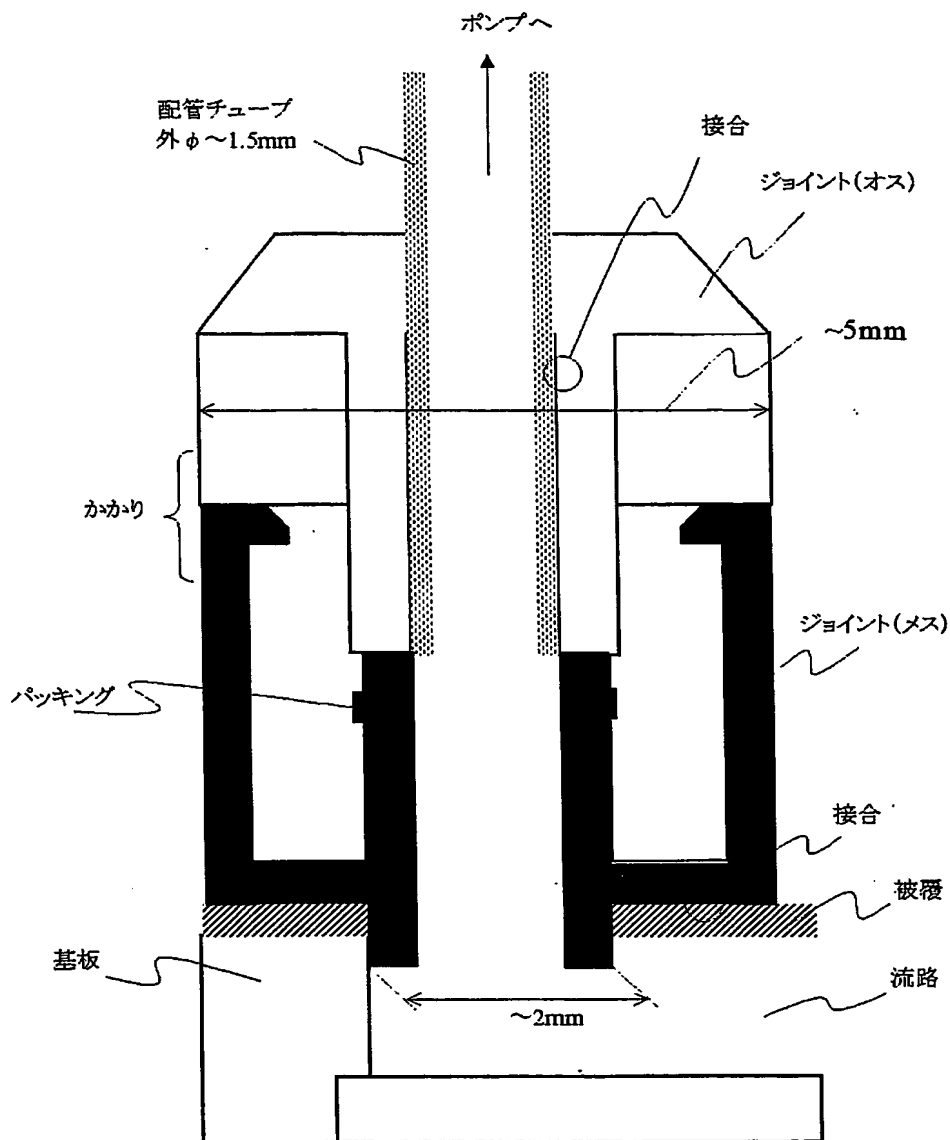


【図 31】



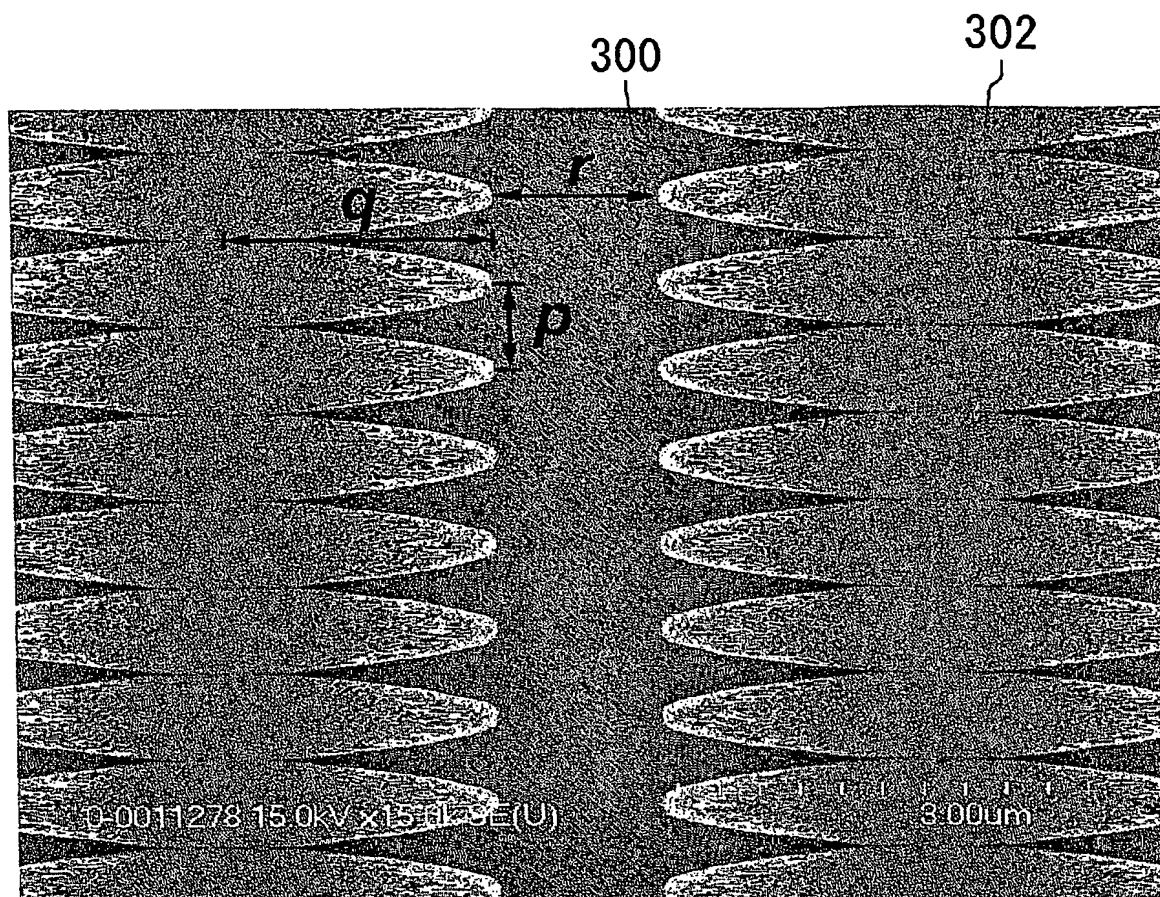
BEST AVAILABLE COPY

【図 3 2】



BEST AVAILABLE COPY

【図 33】



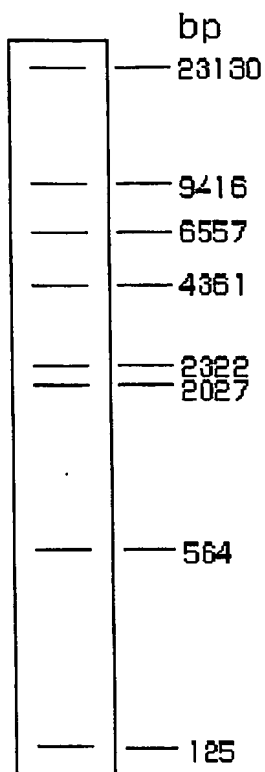
112

BEST AVAILABLE COPY

【図 34】

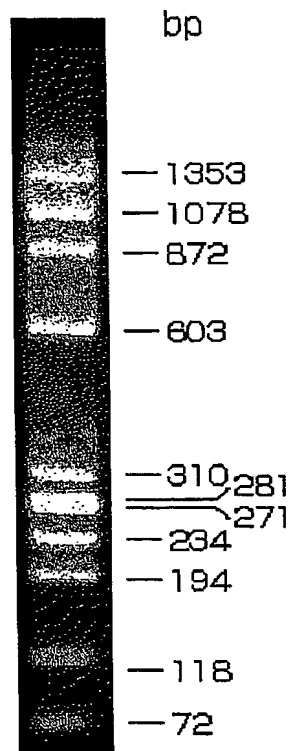
(a)

$\lambda$ -Hind III digest



(b)

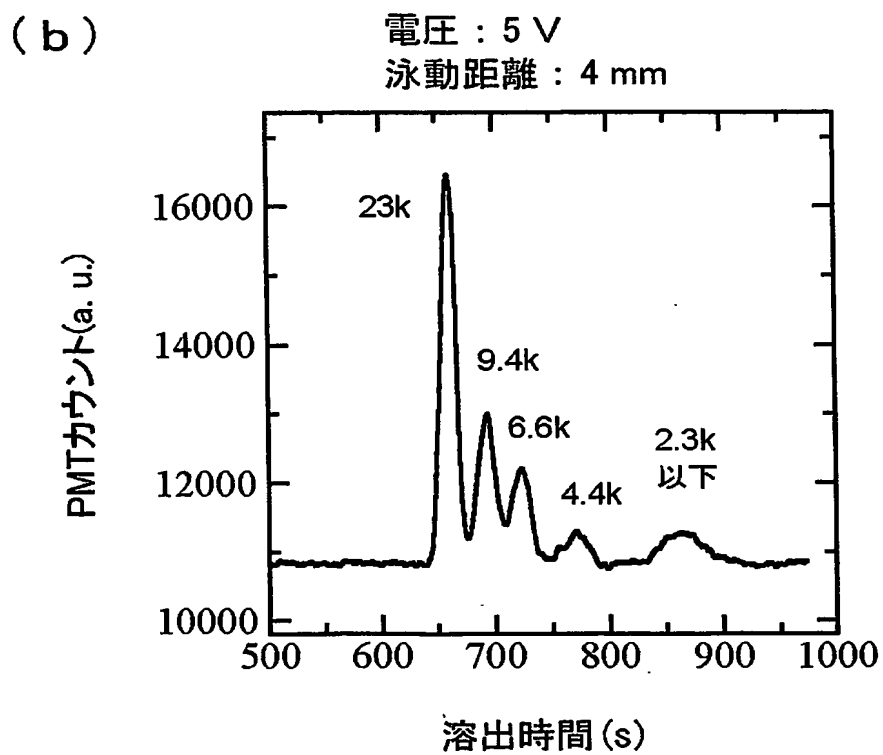
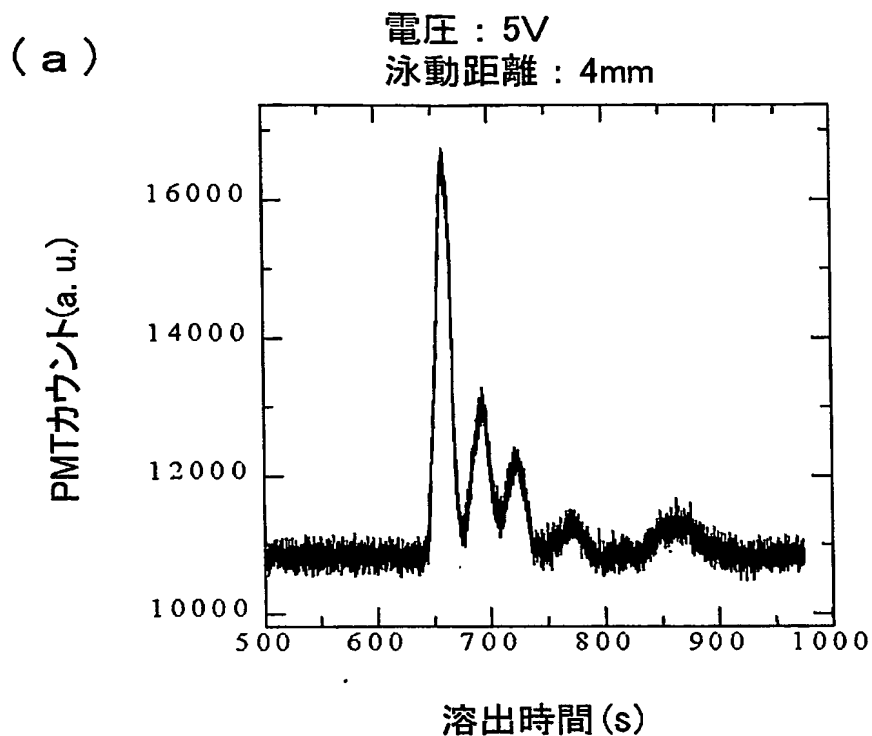
$\phi$ X174 Hae III digest



BEST AVAILABLE COPY

出証特 2003-3059661

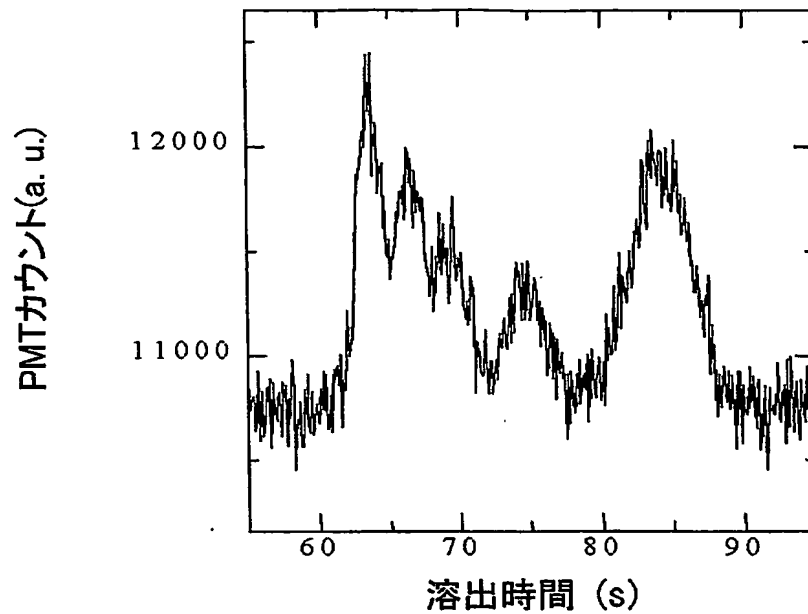
【図 35】



【図 36】

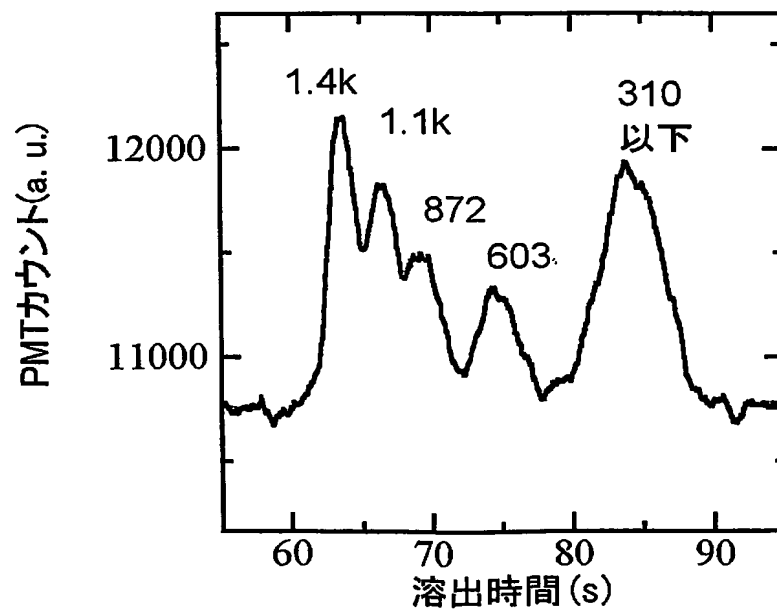
(a)

電圧: 100 V  
泳動距離: 5.6 mm

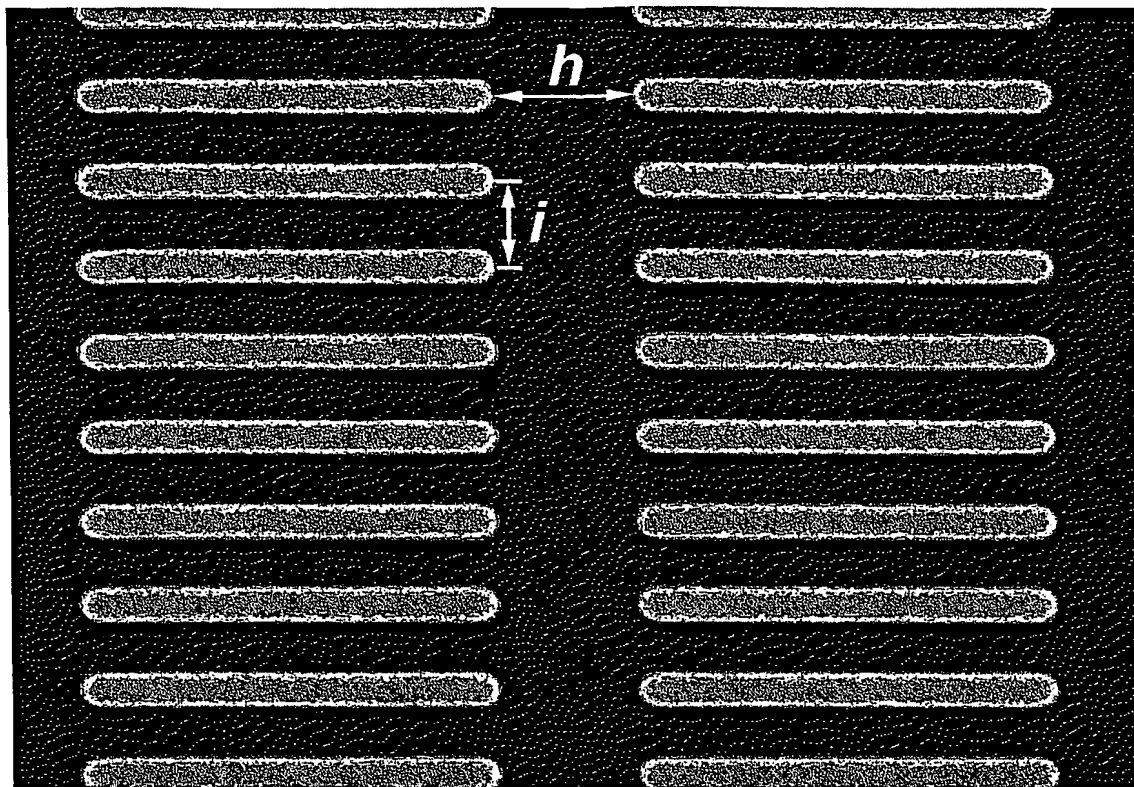


(b)

電圧: 100 V  
泳動距離: 5.6 mm

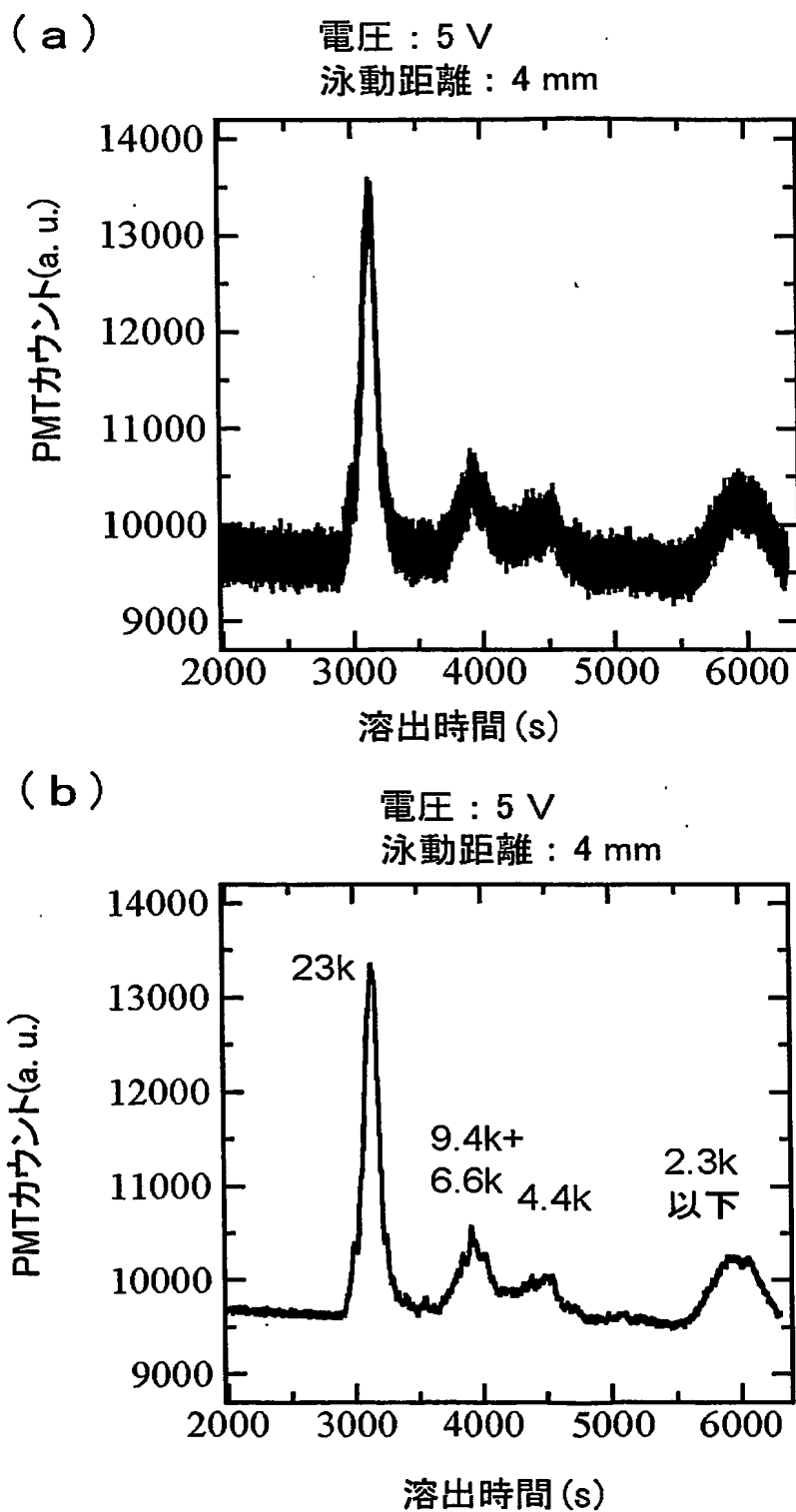


【図 37】



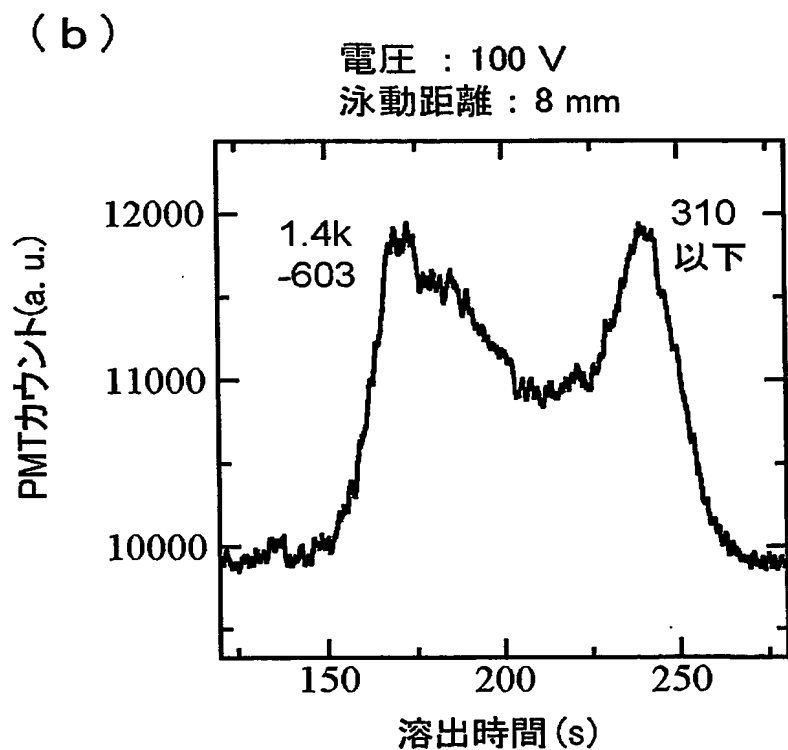
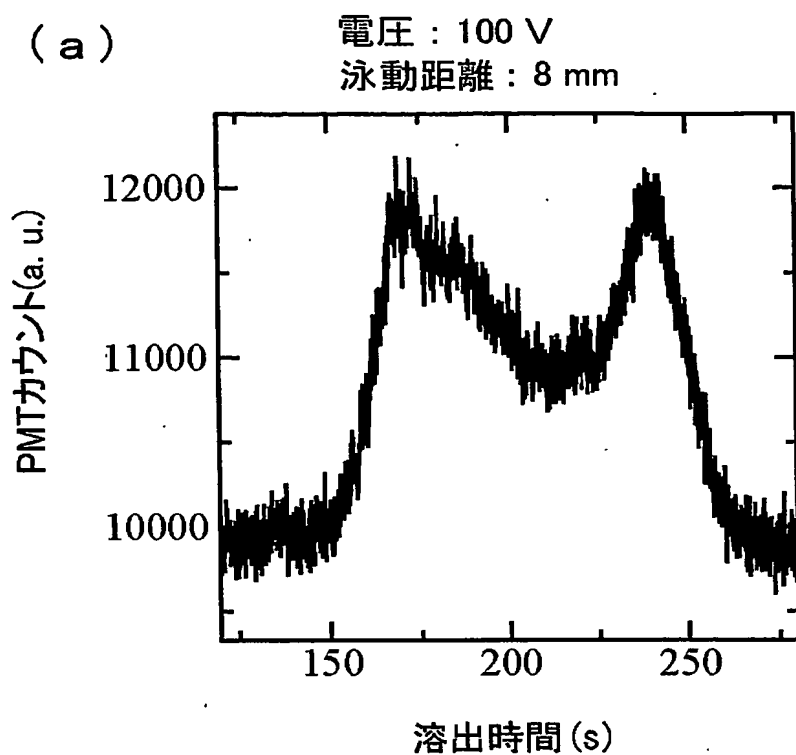
BEST AVAILABLE COPY

【図 38】



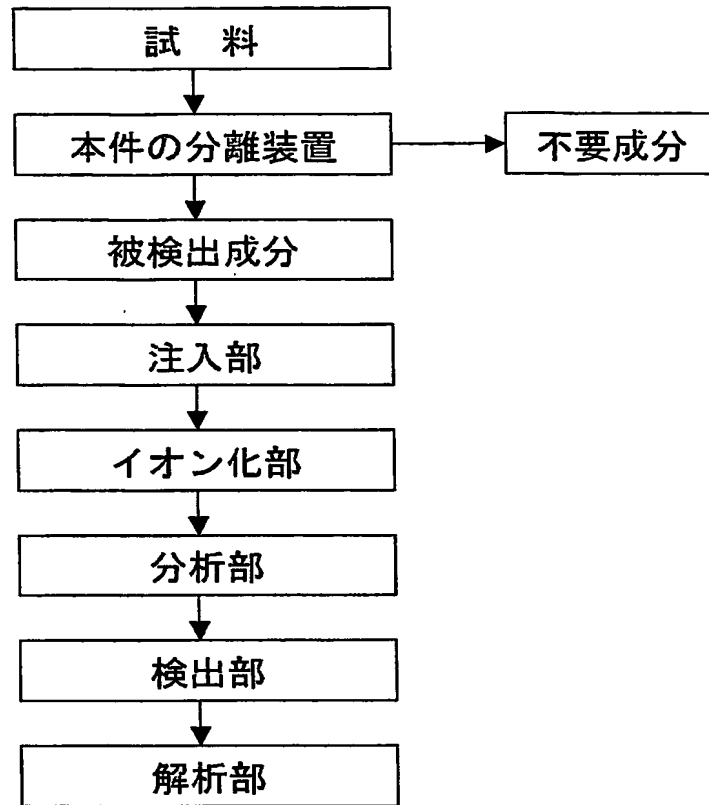


【図 39】

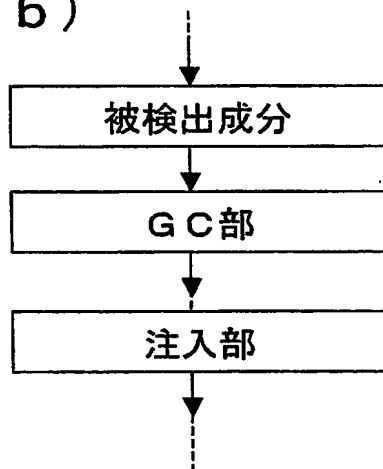


【図 40】

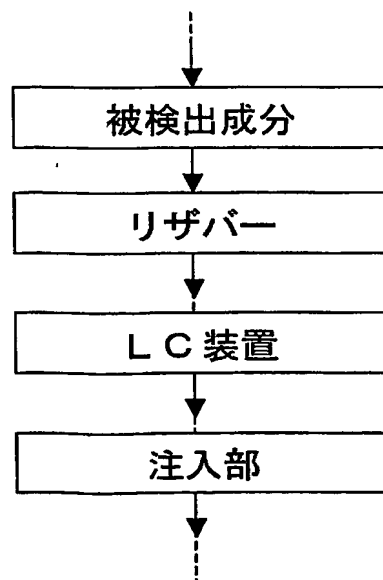
(a)



(b)

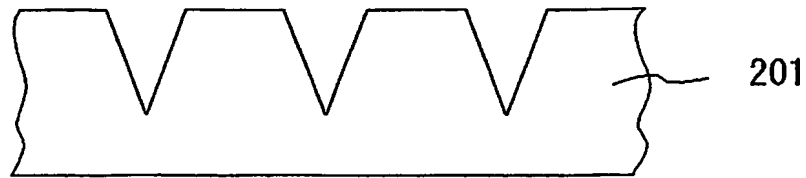


(c)

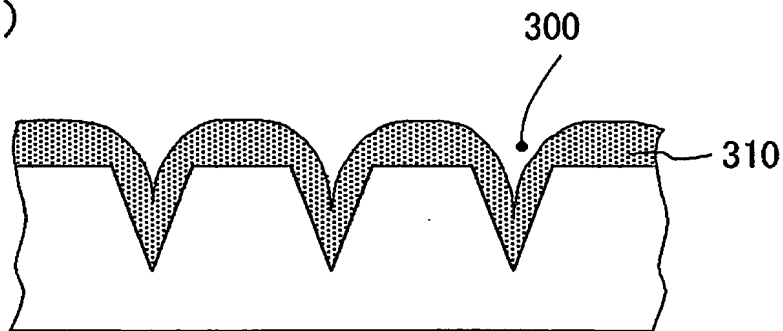


【図 41】

(a)

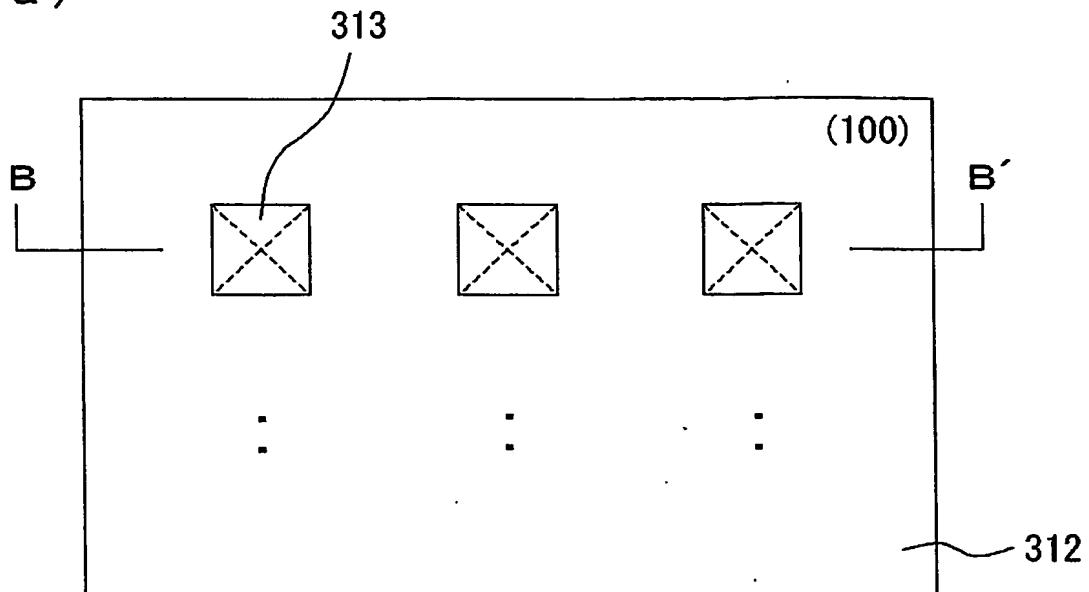


(b)

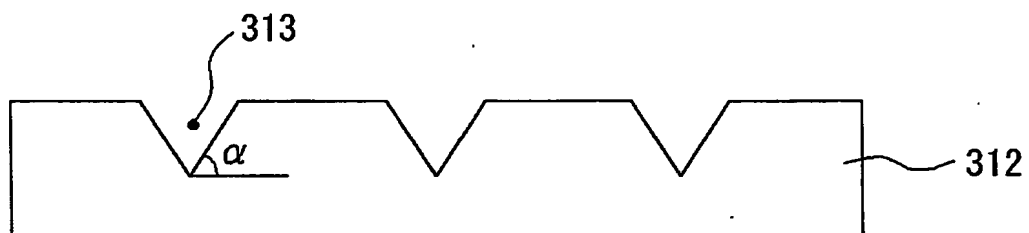


【図 42】

(a)



(b)



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 核酸やタンパク質等の分子を、精度よく分離する技術を提供する。

【解決手段】 分離装置100は、分離用流路112と、隔壁301aおよび隔壁301bを有し、隔壁301aおよび隔壁301bには捕捉部300が形成される。そのため、隔壁301aおよび隔壁301bに設けられた捕捉部300に進入可能なサイズの分子は、捕捉部300に捕捉され、分離用流路112を移動する速度がおそくなるので、分子のサイズに応じて試料を精度よく分離することができる。

【選択図】 図4

特願 2002-316872

出願人履歴情報

識別番号

[000004237]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区芝五丁目7番1号

氏 名

日本電気株式会社